



**EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL EN
PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA
DESCOMPENSADA EN SERVICIOS DE MEDICINA
INTERNA**

**Memoria presentada en la Facultad de Medicina de la Universidad
Autónoma de Madrid por Jesús Manuel Casado Cerrada para optar al
título de Doctor en Medicina**

Dra. Dña. Carmen Suárez Fernández, profesora de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.

Certifica que el siguiente trabajo: “EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA DESCOMPENSADA EN SERVICIOS DE MEDICINA INTERNA”, presentado por JESÚS MANUEL CASADO CERRADA, ha sido realizado bajo su dirección y reúne las condiciones para ser presentada como memoria para optar al título de Doctor en Medicina.

Madrid, 22 de Septiembre de 2015.

Fdo. Dra. Carmen Suárez Fernández

Agradecimientos

En primer lugar me gustaría dar las gracias a la Universidad Autónoma de Madrid y al Hospital Universitario de La Princesa por haberme brindado la oportunidad de formarme como especialista en Medicina Interna y de realizar esta tesis doctoral.

A mi directora de tesis, Carmen Suárez, por haberme demostrado, desde el primer momento, su apoyo y plena confianza en mí, y por haber contribuido, de forma contundente, a la formación del médico que hoy en día soy. No es un secreto que Carmen para mí es un referente, en todos los aspectos, y tampoco lo es que, en términos cariñosos, en ocasiones me haya referido a ella como mi “madrina profesional”. Estoy orgulloso de ello.

Al Doctor Jesús Hurtado Santos. Con él aprendí que para ser un buen médico primero hay que ser una buena persona. Me contagió su eterno optimismo, sencillez, humildad y buen hacer. Estés donde estés, gracias Jesús.

Al grupo de trabajo de Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular, y muy particularmente, a los doctores Luis Manzano, Manuel Montero, Juan Ignacio Pérez y Francesc Formiga. Todos ellos han contribuido, de manera significativa, a que éste trabajo se haya podido desarrollar, gracias a su inagotable capacidad de sacrificio con el fin de ampliar el conocimiento en el ámbito de la insuficiencia cardíaca.

Estos agradecimientos previos hacen referencia a mi mundo profesional. Pero es solo una parte de mi mundo. Mi mundo familiar, aunque desconocido en el terreno académico, es, disculpen el atrevimiento, infinitamente más importante

para mí. Sin las personas que forman parte de él, yo no sería quien soy, ni lo que soy. Especialmente tengo que agradecerle a mi mujer, Carmen, el haber estado siempre ahí, en los éxitos y en los fracasos. Pero es sobre todo en estos últimos, donde más brilla su templada presencia, y donde más se hace merecedora del respeto y admiración que la profeso. No es fácil tratar conmigo cuando las cosas se ponen obtusas. A mis hijos, Claudia y Álvaro, que me aportan esa chispa de sana ingenuidad que todo adulto debería mantener hasta el final de sus días. A mi madre, que con su infinita paciencia y comprensión, me ha apoyado y animado desde el primer momento. A mi hermano, compañero de juegos infantiles y no tan infantiles. A mi abuela, Feliciano, que fue lo más parecido a un médico que tenían los habitantes de la pequeña aldea en la que nació y vivió, y que me inculcó el espíritu curativo que hoy en día tengo. A mi padre, estés donde estés, me gustaría que hubieras visto esto.

Gracias, sinceramente, a todos.

Abreviaturas

ARA-II: Antagonistas de receptores de la aldosterona II

BUN: nitrógeno ureico sanguíneo

CKD-EPI: Chronic kidney disease epidemiology collaboration

EFR: Empeoramiento de la función renal

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FG: Filtrado glomerular

FGe: Filtrado glomerular estimado

IC: Insuficiencia cardiaca

IC-FED: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección deprimida

IC-FEP: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada

IECA: Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina

IR: Insuficiencia renal

IRC: Insuficiencia renal crónica

KIM-1: Molécula 1 de lesión renal

K/DOQI: Kidney Disease Outcome Quality Initiative guidelines

MDRD-4: Four-variable modification of diet in renal disease

NAG: N-acetil-beta-D-glucosaminidasa

NGAL: Lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos

NYHA: New York Heart Association

NRI: Índice neto dereclasificación

RICA: Registro Nacional de Insuficiencia Cardiaca

SCR: Síndrome cardiorrenal

SEMI: Sociedad Española de Medicina Interna

SRAA: Sistema renina angiotensina aldosterona

TNF-alfa: Factor de necrosis tumoral alfa

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	11
1.1 Magnitud del problema.....	11
1.2 Fisiopatología de la interacción cardio-renal.....	12
1.3 Definición del síndrome cardiorrenal.....	19
1.4 Definiciones de daño renal agudo y empeoramiento de la función renal.....	22
1.5 Fórmulas estimatorias de la función renal.....	24
1.6 Otros marcadores de disfunción renal.....	26
1.7 Relevancia de la insuficiencia renal en la insuficiencia cardiaca aguda descompensada.....	30
1.8 Insuficiencia renal en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección preservada.....	33
1.9 Síndrome cardiorrenal en los Servicios de Medicina Interna.....	37
1.10 Justificación.....	38
 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	 41
2.1 Hipótesis.....	41
2.2 Objetivos.....	41
a. Objetivos primarios.....	41
b. Objetivos secundarios.....	41
 3. METODOLOGÍA GENERAL.....	 45
3.1 Registro RICA.....	45
a. Objetivos del registro RICA.....	46

b. Criterios de inclusión del registro RICA.....	47
c. Criterios de exclusión del registro RICA.....	47
d. Variables del registro RICA.....	48
e. Manejo de datos y confidencialidad.....	50
3.2 Evaluación de la influencia de la función renal en los pacientes con insuficiencia cardiaca a partir de los datos del registro RICA.....	51
3.3 Análisis estadístico.....	52
4. RESULTADOS.....	57
4.1 Características basales de la muestra.....	57
4.2 Comparación de la distribución y correlación del FGe según se utilice la fórmula MDRD-4 o la CKD-EPI.....	62
4.3 Predicción, discriminación y reclasificación del FGe según diferentes fórmulas.....	64
5. DISCUSION.....	73
5.1 Diferencias en las características clínicas basales de pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección preservada frente a reducida.....	73
5.2 Relevancia de la insuficiencia renal en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección preservada.....	74
5.3 Comparación de fórmulas de FGe en pacientes con insuficiencia cardiaca.....	75

5.4 Limitaciones del estudio.....	78
6. CONCLUSIONES.....	83
7. BIBLIOGRAFÍA.....	87
8. ANEXOS.....	107

1. INTRODUCCIÓN

1. Introducción

1.1 Magnitud del problema

La insuficiencia cardiaca (IC) es una enfermedad crónica con un impacto sociosanitario de creciente intensidad. Afecta a más de 23 millones de personas en todo el mundo, teniendo una previsión de incremento de su prevalencia en torno al 25% en el año 2030¹, debido al envejecimiento de la población y al aumento de los factores de riesgo. Según el estudio PRICE, la prevalencia de IC en España está en torno al 6,8% de la población de más de 45 años. Esta prevalencia es similar en varones y mujeres y aumenta de forma clara y significativa con la edad, de tal forma que por encima de los 75 años se sitúa en el 16%². Actualmente es la primera causa de hospitalización en España en los mayores de 65 años, representando 113.327 ingresos hospitalarios por año³. Se trata de un trastorno progresivo y letal, en el que a pesar de un tratamiento adecuado la supervivencia se encuentra en torno al 50% a los 5 años del diagnóstico⁴.

La IC es un síndrome complejo que afecta a casi todos los órganos y sistemas del organismo, siendo la insuficiencia renal (IR) una de las comorbilidades más importantes en los pacientes con IC crónica, la cual se acentúa o se hace más evidente durante los episodios de descompensación⁵⁻⁷. La prevalencia de la IR crónica (IRC) oscila entre el 20 y el 57% en los pacientes con IC crónica estable y entre el 30 y el 67% en los registros amplios de pacientes con descompensación de IC⁷. Por otro lado, entre el 10 y el 40% de los pacientes

que ingresan por una descompensación de IC van a sufrir un empeoramiento de la función renal (EFR) en algún momento a lo largo del ingreso^{6,7}. La existencia de IRC y el EFR han mostrado tener un considerable impacto pronóstico en los pacientes con IC, tanto en la fase de estabilidad como en las fases de descompensación aguda^{6,7}.

La asociación entre el corazón y el riñón es compleja y bidireccional, de manera que la afectación primaria, de uno de los dos órganos, dará lugar a la afectación secundaria del otro^{8,9}. Dicha interacción fundamenta las bases fisiopatológicas del denominado síndrome cardiorrenal (SCR).

1.2 Fisiopatología de la interacción cardio-renal

El nexo común entre la disfunción cardíaca y renal no está completamente establecido, y es fruto de una exhaustiva investigación hoy en día. Es razonable pensar que la existencia de factores de riesgo comunes a las dos afecciones, como son la hipertensión arterial, la diabetes y la arterioesclerosis, juega un papel muy relevante en el inicio y perpetuación de esta estrecha relación^{10,11}. Los mecanismos fisiopatológicos responsables de esta interacción son complejos, multifactoriales y no del todo conocidos. Algunos de ellos se basan en conceptos clásicos como son las alteraciones hemodinámicas y neurohormonales que acontecen en estos pacientes. De manera más reciente se ha planteado la existencia de otros mecanismos asociados, basados en alteraciones inflamatorias, disfunción endotelial y estrés oxidativo (Figura 1).

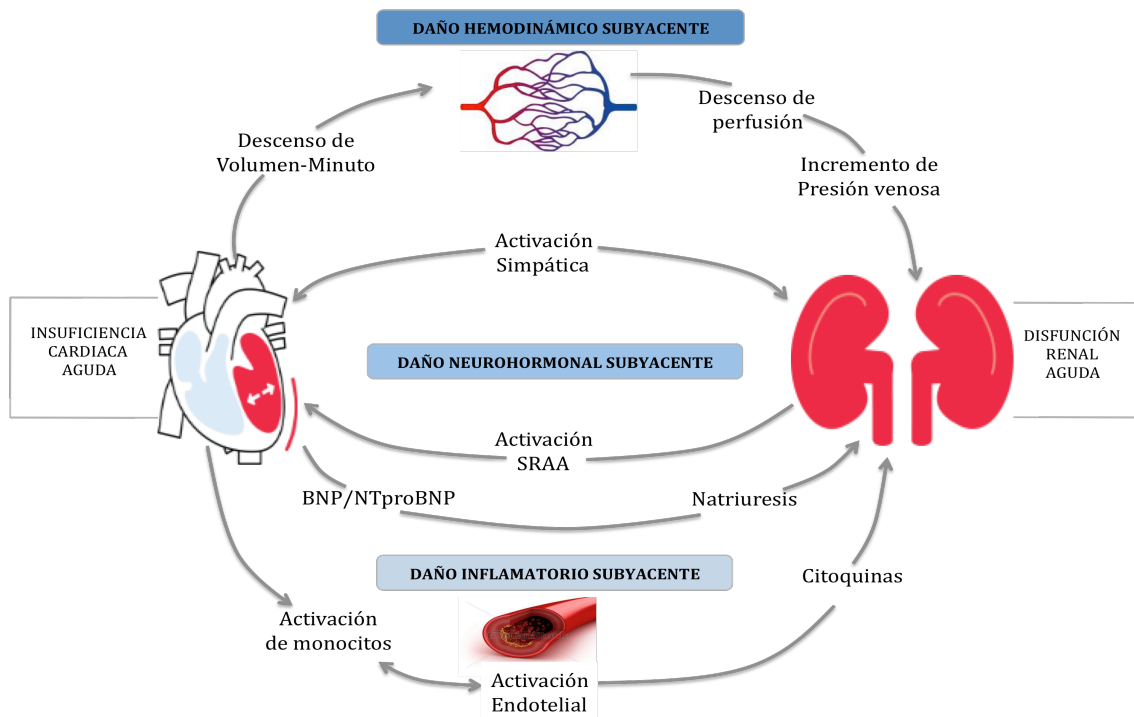


Figura 1. Fisiopatología de la interacción cardio-renal.

A. Reducción en el gasto cardiaco y perfusión renal

Tradicionalmente se ha justificado la IR en el seno de la IC como el reflejo de una inadecuada perfusión renal secundaria a una reducción en el volumen minuto cardiaco¹². La consecuencia de un déficit en la perfusión renal será la puesta en marcha de mecanismos compensadores entre los que se encuentra la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). La angiotensina II producirá vasoconstricción periférica y de la arteriola glomerular eferente, favoreciendo con ello el filtrado glomerular (FG). También condicionará la secreción de aldosterona, la cual incrementará la reabsorción

de sodio y agua en el túbulo distal. Sin embargo, a largo plazo la activación del SRAA tendrá efectos deletéreos tanto a nivel cardíaco como renal, mediante la estimulación de mecanismos inflamatorios, fibrosis, estrés oxidativo y disfunción endotelial¹³. Por otro lado, la hipoperfusión persistente puede conducir a una isquemia del parénquima renal, que de por sí puede deteriorar en mayor medida la ya comprometida función renal¹⁴.

Sin embargo, actualmente se reconoce que el bajo gasto cardíaco no puede explicar por sí solo la patogenia de la IR en los pacientes con IC. La proporción de pacientes que en el momento de ingresar presentan un perfil “frío” o hipotensión arterial, lo cual representa la expresión clínica del fracaso de bomba, es relativamente baja^{15,16}. Por otro lado recientes estudios, como se comentará en el apartado siguiente, han aportado información que permite afirmar que existen otros mecanismos fisiopatogénicos implicados.

B. Incremento en la presión venosa central e intraabdominal

El ensayo clínico ESCAPE (*Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness*)¹⁷ obtuvo resultados que comenzaron a cuestionar que el mecanismo fisiopatológico del SCR se debiera exclusivamente a un descenso de la perfusión renal condicionado por una reducción en el volumen minuto cardíaco. En este estudio se randomizaron 433 pacientes con IC a recibir terapia guiada por catéter arterial pulmonar en una de sus ramas, o por seguimiento estrictamente clínico en la otra. La concentración media de creatinina era de 1,5 mg/dL y el FG estimado (FGe) medio era de 71,4 mL/min/1,73m². Los resultados en los 193 pacientes que

recibieron terapia guiada por el cateterismo pulmonar no mostraron relación entre la función renal basal en el momento del ingreso hospitalario y el índice cardiaco. Incluso objetivaron como un incremento del índice cardiaco no conducía a una mejoría en la función renal. Estos hallazgos se han corroborado en ulteriores trabajos, en los que tampoco se ha podido demostrar una relación directamente proporcional entre el volumen minuto cardiaco o las presiones capilares pulmonares y la función renal^{18,19}.

Los estudios que han demostrado que el incremento en la presión venosa central, y más concretamente renal, puede influir en la función del riñón datan de hace más de 100 años. Sirva como ejemplo el trabajo de Winton²⁰ quien observó que la diuresis producida por un riñón de perro aislado se reducía notablemente a una presión venosa renal de 20 mmHg y quedaba completamente abolida a presiones > 25 mmHg. En estudios recientes, estos datos experimentales históricos se han trasladado a la práctica clínica actual^{19,21,22}. En uno de estos trabajos se evaluaron pacientes con IC sometidos a un tratamiento intensivo depletivo y a los cuales se les determinaban parámetros hemodinámicos mediante catéter arterial pulmonar. Se puso de manifiesto que sólo la presión venosa central elevada se correlacionaba con el deterioro de la función renal¹⁹. En otro trabajo reciente también se ha demostrado la asociación entre la presión venosa yugular elevada con niveles más elevados de creatinina plasmática²¹. Finalmente la asociación entre la regurgitación tricuspídea y la función renal se ha examinado recientemente en 196 pacientes ingresados por IC, en los cuales aquellos con al menos insuficiencia tricuspídea moderada presentaban un FGe

significativamente menor en comparación con los pacientes con normofunción valvular, existiendo una correlación lineal entre el grado de insuficiencia tricuspídea y la IR²².

Los mecanismos que se han propuesto para explicar estos resultados incluyen los siguientes: a) el aumento de la presión a lo largo de las venas renales reduce el gradiente de presión existente a lo largo del glomérulo, con lo que reduce el FG; b) el aumento en la presión intersticial renal puede conducir a una compresión tubular, hipoxia del parénquima²³ y una reducción adicional del FG, y c) la compresión extrínseca (p. ej., el aumento de la presión abdominal) de las venas renales y el parénquima deteriora también, según se ha demostrado, la función renal^{18,23,24}. (Tabla 1).

Mecanismos patofisiológicos propuestos para explicar el efecto del incremento de presión venosa renal en la función renal.
Descenso del gradiente de presión transglomerular
Incremento de la presión intersticial renal
Hipoxia del parénquima renal
Activación de barorreceptores Vasculatura venosa de aurícula derecha Liberación de péptidos natriuréticos
Activación del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
Activación del Sistema Nervioso Simpático
Reducción de la capacidad venosa esplácnica
Liberación de endotelina y citoquinas
Hipertrofia de la musculatura lisa vascular renal
Esclerosis glomerular

Tabla 1. Mecanismos de daño renal como consecuencia del aumento de venosa renal.

C. Hiperactividad simpática

Entre las adaptaciones neurohormonales compensatorias que se ponen en marcha en los pacientes con descenso del volumen minuto se encuentra la hiperactividad del sistema nervioso simpático. El sistema nervioso simpático aumenta el tono vascular sistémico y tiene efectos indeseables directos en el corazón y en el riñón, al fomentar la apoptosis y la fibrosis²⁵. La estimulación de los receptores adrenérgicos en las células de los túbulos proximales potencia la reabsorción del sodio, mientras que los receptores adrenérgicos situados en el aparato yuxtaglomerular estimulan en mayor medida el SRAA.

Existen datos que nos indican que reduciendo la hiperactividad simpática renal la función renal puede mejorar. En este sentido, en un reciente estudio piloto de pacientes sometidos a denervación simpática renal se encontró cierta mejoría en el FGe en el 24% de los pacientes que fueron sometidos a dicho procedimiento²⁶. Aunque este procedimiento no ha sido evaluado específicamente en pacientes con IC, la denervación potencialmente podría afectar a la función renal y modificar la repercusión de las catecolaminas y el SRAA en el desarrollo y progresión de la IC.

D. Mecanismos inmuno-inflamatorios

En los últimos 30 años se ha incrementado la evidencia que apoya la influencia de la activación de una respuesta inflamatoria en la patogénesis de diferentes enfermedades cardiovasculares, entre las que se incluye la IC. En trabajos ya clásicos se puso de manifiesto como en pacientes con IC severa existían niveles elevados del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa)²⁷. Posteriores

estudios han demostrado como determinadas citocinas inflamatorias pueden producirse en los cardiomiocitos, tras ser activados por estímulos mecánicos o isquémicos, habiéndose documentado como en pacientes con IC se encuentran niveles elevados de estas citocinas y diversos marcadores inflamatorios²⁸. Esta activación inflamatoria puede influir en la patogenia de la IC al producir cierto grado de disfunción vascular y sobrecarga de volumen en el espacio extravascular. La cantidad de fluido en el intersticio pulmonar y alveolar se controla por un proceso activo de reabsorción, y la presencia de un estado inflamatorio parece interferir en este proceso. Este mecanismo podría tener una considerable relevancia en el SCR, pudiendo ser causa de presiones de perfusión renal inadecuadas, edema peritubular, reducción del FG y finalmente, lesión tubular isquémica e inflamatoria⁹.

E. Disfunción endotelial y estrés oxidativo

Las alteraciones neurohormonales anteriormente descritas son el desencadenante de la puesta en marcha de una cascada de stress oxidativo cuyo fin último es la aparición de disfunción endotelial, inflamación y muerte celular en los pacientes con SCR. La angiotensina II es particularmente importante en todo este proceso, en la medida en que contribuye a la activación de la NADPH oxidasa y la NADH oxidasa. La activación de estas dos enzimas va a generar la formación de superóxido en las células musculares lisas del endotelio vascular, miocitos y células tubulares renales. Esta situación va a tener diversas consecuencias desfavorables en los todos los tejidos vivos y contribuye al proceso del envejecimiento, inflamación y

disfunción progresiva orgánica. Esta lesión oxidativa podría ser uno de los nexos de unión entre la disfunción cardíaca y renal progresiva²⁹. En la medida en que tanto la disfunción primaria cardíaca como la disfunción primaria renal pueden poner en marcha el SRAA, la activación de las oxidasas por la angiotensina II en un órgano tiene la capacidad de conducir a la progresiva disfunción en el órgano secundario a través de los mecanismos expuestos.

1.3 Definición de Síndrome Cardiorrenal

El SCR se define como la disfunción simultánea del corazón y los riñones, con independencia de cuál de estos 2 órganos haya sufrido la lesión inicial y su estado funcional previo. En este sentido, Ronco y colaboradores han establecido, desde el punto de vista académico, hasta 5 tipos de situaciones que definen de manera más estrecha la relación existente entre ambos órganos³⁰. Aunque esta clasificación supone un nuevo avance en el esfuerzo por comprender la complejidad de la interacción cardio-renal, su aplicación en la práctica clínica no resulta fácil (Tabla 2).

CLASIFICACIÓN DEL SÍNDROME CARDIORRENAL
SCR TIPO 1 Deterioro brusco de la función cardíaca (ej: shock cardiogénico, descompensación aguda de IC crónica) que conduce a un deterioro renal agudo
SCR TIPO 2 Deterioro crónico de la función cardíaca (ej: IC crónica) que conduce a un deterioro renal crónico progresivo
SCR TIPO 3 Deterioro brusco de la función renal (ej: IR aguda, glomerulonefritis) que conduce a un deterioro agudo de la función cardíaca (IC, arritmia, edema agudo de pulmón)
SCR TIPO 4 Enfermedad renal crónica (ej: enfermedad crónica glomerular) que conduce a un deterioro de la función cardíaca progresivo, hipertrofia ventricular o incremento del riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares
SCR TIPO 5 Enfermedad sistémica (ej: DM o sepsis) que provocan disfunción tanto cardíaca como renal

Tabla 2. Clasificación del síndrome cardiorrenal, basado en la clasificación de Ronco³⁰.

Síndrome cardiorrenal tipo 1

Se caracteriza por un deterioro agudo y rápido de la función cardíaca que producirá secundariamente un daño renal agudo. Se trata de una de las formas de presentación más frecuentes de SCR, debido, entre otras causas, a la alta prevalencia de IC aguda. El SCR tipo 1 ocurre en torno a un 25-30% de los pacientes que ingresan por IC descompensada, lo cual tendrá un impacto directo en la complejidad del ingreso hospitalario, el manejo terapéutico y el pronóstico de los pacientes⁹.

Síndrome cardiorrenal tipo 2

La existencia de una disfunción cardíaca crónica (ej., una IC crónica)

ocasionará un deterioro progresivo de la función renal y finalmente una IRC. La trascendencia de la IRC en pacientes con IC radica no solo en su influencia pronóstica³¹, sino también en su elevada prevalencia⁷. Las terapias farmacológicas utilizadas en la IC crónica pueden condicionar un deterioro mayor de la función renal; sin embargo, simplemente pueden estar identificando a pacientes con mayor compromiso hemodinámico y, por lo tanto, con mayor predisposición a la disfunción renal, en vez de ser las causantes de este deterioro.

Síndrome cardiorrenal tipo 3

Un deterioro brusco y primario de la función renal puede tener como consecuencia cierto grado de disfunción cardíaca aguda. Las causas que pueden llevar al deterioro renal agudo son diversas, siendo la isquemia aguda y las glomerulonefritis las más prevalentes. Se estima que este subtipo de SCR tiene una menor frecuencia que los anteriores, aunque ha sido tradicionalmente menos estudiado, por lo que su prevalencia puede ser mayor. Hasta el 9% de los pacientes hospitalizados pueden presentar fracaso renal agudo, elevándose hasta el 35% en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos^{32,33}.

Síndrome cardiorrenal tipo 4

Este subtipo se caracteriza por la existencia de una patología renal crónica, como puede ser una glomerulopatía crónica, que condiciona el deterioro de la función sistólica cardíaca, hipertrofia ventricular o disfunción diastólica. La prevalencia de IRC en la población adulta de Estados Unidos alcanza el 11%³⁴,

y en nuestro país en torno a un 6% se encuentra en estadio 3 de enfermedad renal según el FGe³⁵. Esta situación identifica con claridad un subgrupo de pacientes con un elevado riesgo cardiovascular³⁶.

Síndrome cardiorrenal tipo 5

Se caracteriza por la existencia simultánea de disfunción cardíaca y renal, secundaria a una enfermedad sistémica aguda o crónica. Ejemplos de enfermedades sistémicas que pueden llevar a esta situación serían la sepsis, la diabetes, la amiloidosis, el lupus eritematoso sistémico o la sarcoidosis, entre otras. Los mecanismos fisiopatológicos implicados no se conocen bien, aunque ciertos mediadores inflamatorios, como el TNF-alfa, pueden tener un papel relevante²⁷.

1.4 Definiciones de daño renal agudo y empeoramiento de la función renal

Para la identificación del daño renal agudo se han propuesto diversos criterios estandarizados. Desafortunadamente, ninguno de estos criterios ha conseguido mostrar superioridad frente a los otros, y su aplicabilidad en la práctica clínica habitual de los pacientes con IC aguda está cuestionada, ya que estas definiciones de daño renal agudo, han sido gestadas en el ámbito estricto de la nefrología, y en su mayor parte se han validado en escenarios en los que los pacientes no presentaban IC^{37,38,39}.

Para la elaboración de estos criterios, se tiene en cuenta un concepto más amplio como es del EFR, ya comentado anteriormente en el texto. Este concepto es el que se ha utilizado de manera más amplia en los estudios que analizan la influencia de la IR en los pacientes con IC. Las definiciones de EFR son diversas según los autores, sin que se haya llegado hasta el momento a una definición universal. En términos generales, se acepta como significativo cuando las cifras de creatinina se incrementan durante el ingreso por descompensación de IC al menos 0,3 mg/dL o bien el FGe se reduce al menos un 25% con respecto al basal⁴⁰ (Tabla 3).

Definición	Criterios	Periodo mínimo para que se produzca el daño renal
RIFLE³⁷	-Riesgo: aumento de la Cr $\geq 1,5$ veces el valor basal o bien descenso del FGe $\leq 25\%$ -Lesión: aumento de la Cr ≥ 2 veces el valor basal o bien descenso del FGe $\geq 50\%$ -Fallo: aumento de la Cr ≥ 3 veces el valor basal o bien descenso del FGe $\geq 75\%$	Cambios de la Cr a lo largo de 1-7 días, mantenidos durante más de 24 h
AKIN³⁸	-Estadio 1: aumento de la Cr de 0,3 mg/dL o de 1,5 a 1,9 veces respecto al valor basal -Estadio 2: aumento de la Cr ≥ 2 a 2,9 veces respecto al valor basal -Estadio 3: aumento de la Cr ≥ 4 mg/dL o ≥ 3 veces respecto al valor basal.	Cambios agudos de la Cr que se producen en un periodo de 48 h durante una hospitalización
KDIGO³⁹	-Estadio 1: aumento de la Cr $\geq 1,5$ veces el valor basal o aumento de 0,3 mg/dL -Estadio 2: aumento de la Cr ≥ 2 veces el valor basal -Estadio 3: aumento de la Cr ≥ 3 veces el valor basal o aumento ≥ 4 mg/dL	Cambios de Cr al menos de 1,5 veces respecto al basal en 7 días, o bien aumento de 0,3 mg/dL en un periodo de 48 h

Tabla 3. Criterios para el diagnóstico y la clasificación del daño renal agudo.

1.5 Fórmulas estimatorias de la función renal

Debido a que la edad, sexo, etnia y peso influyen de manera significativa en los valores de creatinina plasmática, se necesitan marcadores que consigan ofrecer una aproximación más precisa de la función renal que la creatinina plasmática. Por otro lado, la creatinina plasmática presenta ciertas limitaciones, que se muestran en la Tabla 4.

Limitaciones de la Creatinina plasmática como marcador de disfunción renal	
Relación variable con el Filtrado Glomerular	
-Los valores de creatinina son dependientes de la ingesta proteica y la masa muscular	
-La creatinina se secreta en las células tubulares proximales renales	
-Alta variabilidad inter-individual	
-Elevada influencia de fármacos (<i>trimetoprim, cimetidina, dronedarona</i>)	
-Degradación extrarrenal por bacterias intestinales	
Relación exponencial de creatinina plasmática con cambios en función renal	
-No sensible a la lesión renal en estadios precoces de daño renal	
-Sobreestima la lesión renal en grados avanzados de disfunción renal	
No detecta el daño tubular	
-Su cinética es lenta con una detección tardía de la lesión renal	
-Sensible a cambios de volumen y alteraciones hemodinámicas no relacionados con daño renal (tratamiento con diuréticos, inicio de terapia con IECA/ARA II)	

Tabla 4. Limitaciones de la creatinina plasmática como marcador de disfunción renal

Actualmente la valoración del FG es el mejor indicador para evaluar la función renal. Existen diferentes métodos que calculan el FG con exactitud, como son el aclaramiento de inulina, iotalamato o iohexol. Sin embargo, estas técnicas son complejas y no son accesibles para todos los pacientes^{41,42}. Por éste motivo, en la práctica clínica se han utilizado diferentes fórmulas basadas en la creatinina sérica para hacer una estimación de la función renal. Las más habitualmente utilizadas son la de Cockcroft-Gault⁴³, que hace una predicción del aclaramiento de creatinina y dos fórmulas que realizan una estimación del FG, la MDRD-4 (*four-variable Modification of Diet in Renal Disease*)⁴⁴ y la CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*)⁴⁵.

La fórmula del aclaramiento de creatinina por Cockcroft-Gault suele tender a una sobreestimación del 10-15% de la función renal y para su cálculo es preciso conocer el peso del paciente. Estas limitaciones han hecho que hoy en día sea menos utilizada, en favor de las fórmulas estimatorias del FG, las cuales son más fáciles de calcular y han mostrado tener una mayor fiabilidad que la fórmula de Cockcroft-Gault en la estimación de la función renal³⁹.

Una de las principales limitaciones de la estimación del FG por MDRD-4 es su escasa correlación con el FG real de los valores superiores a 60 mL/min/1,73 m², con tendencia a la infraestimación de la función renal en pacientes con una función renal normal o casi normal. Es por ello que la generalización en la utilización del FG estimado mediante el MDRD ha suscitado muchas críticas, fundamentalmente por dos razones⁴⁶. En primer lugar, por el aumento de las derivaciones a los servicios de Nefrología de pacientes mayores, con poco riesgo de progresión de la enfermedad renal y que de poco se benefician de la

atención especializada. En segundo lugar, por adscribir la condición de enfermo renal a pacientes con FG cercanos a $60 \text{ mL/min/1,73m}^2$, sin otros datos de afectación renal, en los que puede estar infraestimada la verdadera función renal, lo que puede llevar a administrar fármacos a dosis insuficientes, limitar la oferta de pruebas diagnósticas (con contrastes iodados o angiorresonancias magnéticas) o terapéuticas (quimioterapia), y a tratar de forma agresiva e innecesaria otros factores de riesgo vascular.

Por este motivo se han diseñado otras fórmulas que permiten estimar de forma más adecuada y precisa el FG. El Dr. Levey, del grupo CKD-EPI, publicó una nueva ecuación, con mayor precisión, al eliminar el sesgo o la subestimación que se da con la MDRD-4, sobre todo con $\text{FG} > 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$. Se trata de la CKD-EPI, basada en la creatinina estandarizada y que utiliza los mismos parámetros de la ecuación MDRD-4 (sexo, raza y edad)⁴⁶.

Estudios previos han evaluado estas fórmulas en pacientes con IC crónica, fundamentalmente en IC-FED⁴⁷⁻⁴⁹. Los resultados de estos trabajos sugieren que en estos pacientes la fórmula CKD-EPI es más precisa que la MDRD-4 y Cockcroft para estimar el FG y proporciona una mejor estratificación del riesgo. Sin embargo, la información en pacientes con IC aguda descompensada es deficiente, y más aún en los pacientes con IC-FEP⁵⁰.

1.6 Otros marcadores de disfunción renal

Nitrógeno ureico sanguíneo

En la IC el descenso del volumen minuto conducirá como ya se ha mencionado con anterioridad hacia cierto grado de vasoconstricción renal, con descenso del

FG, así como a la activación del SRAA e hiperactivación simpática con incremento en la reabsorción de sodio, agua y urea, lo cual finalmente incrementará las concentraciones plasmáticas de nitrógeno ureico sanguíneo (BUN)⁵¹. Por ello el incremento del BUN refleja la existencia de alteraciones en el volumen corporal total y la existencia de una considerable activación neurohormonal y hemodinámica. Dado que la creatinina no se reabsorbe en el túbulo renal el nitrógeno ureico puede incrementarse incluso en ausencia de un deterioro del FG, para cuya estimación se utilizan los valores de creatinina plasmática. El BUN es un importante predictor de morbilidad y mortalidad en pacientes con IC. Múltiples estudios han mostrado que tiene un valor pronóstico superior al de la creatinina sérica⁵²⁻⁵⁵. La importancia pronóstica del BUN parece estar vinculada con otras variables, con las cuales está estrechamente relacionado, como es la activación neurohormonal ya comentada^{56,57}.

Cistatina C

La cistatina C se filtra libremente a nivel glomerular y se reabsorbe por las células epiteliales tubulares donde sufre un proceso catabólico. Al revés de lo que sucede con la creatinina, es independiente del índice de masa corporal, la ingesta proteica o el catabolismo proteico. Múltiples estudios han mostrado su relevancia como índice del FG. Su principal ventaja es su alta sensibilidad para la detección precoz de disfunción renal^{56,58-60}.

Albuminuria

La relación albúmina/creatinina en orina, expresada en mg/g es un criterio aceptado y ampliamente utilizado para el diagnóstico de IRC^{39,61}. En torno a un 20-30% y 5-10% de pacientes con IC pueden presentar micro y macro-albuminuria respectivamente⁶²⁻⁶⁵. Las causas son, al menos parcialmente, independientes de la reducción del FG, incluyendo patologías concomitantes como diabetes mellitus, hipertensión arterial, alteraciones hemodinámicas, incremento en la presión intraglomerular, daño endotelial y disfunción tubular con reducción en la reabsorción. La albuminuria se ha asociado con un incremento de riesgo de mortalidad en IC crónica, que permanece significativo tras reajustarse por función renal o diabetes⁶³⁻⁶⁵. La prevalencia y significado clínico de la microalbuminuria en los pacientes con IC aguda descompensada ha sido menos evaluado que en pacientes con IC crónica. Recientemente se ha publicado un trabajo que pone de manifiesto como el incremento de la relación albúmina/creatinina es muy común en pacientes hospitalizados por descompensación de IC, estimándose que se encuentra en torno al 70%⁶⁶. El mismo trabajo refleja como el tratamiento adecuado de la IC aguda mostró una reducción en la microalbuminuria. Es por ello que los autores sugieren que podría ser un buen marcador de riesgo así como de la eficacia y respuesta del tratamiento en estos pacientes.

Marcadores de función tubular

Probablemente relacionado con el hecho de que en el contexto de la IC el riñón es uno de los pocos órganos en los que coexiste de manera simultánea una

reducción en el aporte de oxígeno (por descenso del flujo sanguíneo renal) y un incremento en los requerimientos de oxígeno (dado que la reabsorción de sodio precisa de una elevada demanda energética), se puede desarrollar daño tubular agudo.

Las células tubulares pueden lesionarse en una etapa más precoz que el daño glomerular, por lo que marcadores de daño tubular pueden potencialmente ser útiles para una detección temprana del daño renal agudo. Entre estos marcadores se encuentran:

-Lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL). Esta molécula se produce a nivel renal tras un episodio de isquemia o lesión tóxica y se detecta en plasma y orina de manera precoz en el daño renal agudo. Sus valores plasmáticos elevados, en el momento del ingreso hospitalario por descompensación aguda de IC, puede predecir el desarrollo de un EFR y tienen valor pronóstico^{67,68}. Su determinación en orina también ha mostrado tener valor como marcador pronóstico, independientemente del FGe, en pacientes con IC crónica⁶⁹.

-Molécula 1 de lesión renal (KIM-1). Se trata de un marcador de daño tubular renal proximal que se expresa en las células tubulares renales tras un episodio de daño renal agudo. Sirve como mediador para la conversión de células en macrófagos, los cuales juegan un papel en la respuesta inmunológica ante la lesión. Hasta la fecha solo puede ser medido en orina, presentando un potente valor predictivo para el desarrollo de daño renal⁷⁰.

-N-acetil-beta-D-glucosaminidasa (NAG). Es una enzima liposomal que se encuentra en las células del túbulo proximal, y que se libera en orina tras la

aparición de daño tubular agudo⁵⁶. Tanto la KIM-1 como la NAG se encuentran elevadas en pacientes con IC y daño tubular y se asocian con un incremento del riesgo de hospitalización por IC o muerte, independientemente del FGe⁷¹.

1.7 Relevancia de la insuficiencia renal en la insuficiencia cardiaca aguda descompensada

La disfunción renal ha mostrado tener una elevada prevalencia en el ámbito de la IC, tanto crónica como aguda y representa uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de eventos cardiovasculares así como de mortalidad global y reingresos en los pacientes con IC.

Ya se ha comentado con anterioridad la clasificación de Ronco, la cual constituye un avance en el esfuerzo por comprender la complejidad de la interacción cardio-renal. Sin embargo, esta clasificación se basa fundamentalmente en opiniones de expertos y hasta el momento actual no disponemos de datos que permitan establecer diferencias en los mecanismos fisiopatogénicos, manejo terapéutico y pronóstico entre los diferentes subtipos. Por ello, hay autores que opinan que la trascendencia de esta clasificación en la práctica clínica puede que sea limitada⁷², sobre todo en el escenario de la IC aguda descompensada.

Dejando de lado la clasificación de Ronco, en un intento de ofrecer una visión global y pragmática, podríamos plantear de manera esquemática que los pacientes que ingresan por descompensación aguda de IC pueden presentar

una función renal alterada ya en el momento del ingreso o bien sufrir un EFR a lo largo del mismo. Damman⁶ ha realizado de manera reciente un metanálisis focalizando su atención en este aspecto, en el que se incluyeron 58 estudios que evaluaban la función renal en los pacientes con IC aguda. Los resultados muestran como la prevalencia de IRC en los pacientes con IC descompensada es de un 53% y un 23% del total de los pacientes que ingresan desarrolla EFR a lo largo de su estancia en el centro hospitalario. Ambas circunstancias mostraron un incremento en el riesgo de mortalidad global (OR=2,39; IC 95% 2,25–2,54; $p < 0,001$ y OR=1,75; IC 95% 1,47–2,08; $p < 0.001$) para IRC y EFR respectivamente).

Algunas observaciones recientes han mostrado un nexo significativo entre la función renal basal y el EFR, indicando que la trascendencia clínica de las alteraciones de la función renal dentro de las primeras 48 a 72 horas siguientes al ingreso hospitalario por descompensación de IC viene dada, en gran parte, por la presencia de IR al ingreso y por la magnitud de las alteraciones⁷³. De hecho, en los pacientes que presentan IR ya en el momento de ingresar en el hospital, se ha demostrado como el aumento de la creatinina muestra una asociación independiente con el riesgo de mortalidad a 1 año. Este incremento en el riesgo alcanzó significación estadística, incluso con aumentos pequeños de las cifras de creatinina. En cambio, los pacientes con función renal normal al ingreso, los cambios pequeños en las cifras de creatinina no se asociaron de manera significativa a la mortalidad y tan solo las alteraciones importantes de la creatinina (superiores a 1 mg) presentaron una relación con una peor evolución clínica⁷³.

Existen otros aspectos que merece la pena resaltar y que matizan la relación existente entre la IR y el pronóstico en los pacientes con IC descompensada.

Observaciones recientes apuntan que el EFR solo se asocia con un pronóstico deletéreo si la situación clínica del paciente se deteriora simultáneamente⁷⁴. Es decir, que si la situación clínica del paciente mejora o se mantiene estable y la creatinina plasmática se incrementa, o el FGe se reduce, este EFR, que recientemente se ha denominado como “pseudo-EFR”, no implica un peor pronóstico^{40,72}. En este sentido, el EFR que acontece en el contexto de cierto grado de hemoconcentración o descongestión completa implica un mejor pronóstico comparado con aquellos pacientes que presentan EFR sin hemoconcentración o con persistencia de congestión^{75,76}. De igual manera, y relacionado con lo previo, el EFR transitorio, como puede ocurrir en el contexto de una depleción de volumen por la diuresis forzada con diuréticos de asa no se asocia con mal pronóstico, como muestran los resultados del estudio DOSE⁷⁷.

Por todo lo anteriormente expuesto parece razonable pensar que la descongestión eficaz en los pacientes con IC aguda descompensada es el objetivo a perseguir, independientemente, hasta cierto punto, de las consecuencias renales que de ello se pueda derivar. Recientemente se propuesto el concepto de “eficiencia o respuesta diurética”, (definida como la modificación en el peso del paciente, medido en Kg, por cada 40 mg de furosemida o equivalente administrado), como una herramienta fácil de calcular y útil en la monitorización de la respuesta descongestiva de pacientes con IC y en tratamiento con diuréticos. Utilizando este parámetro se ha puesto de

manifiesto como aquellos pacientes que tienen una mejor eficiencia diurética presentan a su vez EFR con más frecuencia y sin embargo son los que mejor pronóstico tienen⁷⁴. Como resumen podemos por lo tanto establecer, que en el escenario de la descompensación aguda de IC, cierto grado de EFR puede ser aceptable, siempre y cuando la situación clínica de los pacientes no se deteriore^{40,72}.

1.8 Insuficiencia renal en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección preservada

La IC con fracción de eyección preservada (IC-FEP) supone el 50% (con un rango entre el 40 y el 71% según los estudios) del global de pacientes con IC^{78,79}, siendo incluso superior en unidades hospitalarias de Medicina Interna⁸⁰. La prevalencia relativa de IC-FEP frente a la IC con fracción de eyección deprimida (IC-FED) se incrementa a un alarmante ritmo del 1% anual, por lo que se prevé que la IC-FEP sea la forma más prevalente de IC en el próximo decenio⁸¹. La IC-FEP parece presentar un pronóstico similar al de los pacientes con IC-FED⁸². Sin embargo, al revés de lo que sucede con la IC-FED, no se ha conseguido encontrar terapias en los últimos 20 años que consigan mejorar el pronóstico de estos pacientes⁸².

En el pasado, a los pacientes con IC que presentaban una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) dentro de la normalidad se les denominaba como pacientes con “IC diastólica”, en un intento de resaltar su oposición

fisiopatológica frente a los pacientes con IC y disfunción sistólica. Sin embargo, dado que la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo no es un hallazgo exclusivo de los pacientes con IC-FEP, pudiendo también objetivarse en pacientes con IC-FED, el término de IC diastólica ha sido abandonado^{83,84}.

El valor que define la normalidad o no de la FEVI ha variado a lo largo del tiempo, sin embargo en las últimas guías clínicas se establece el dintel en un 50%^{85,86}. Aquellos pacientes con FEVI entre 40 y 50% representan un grupo intermedio⁸⁶. Recientemente se han establecido criterios rigurosos diagnósticos para definir a la IC-FEP, consistentes no solo en signos o síntomas de sobrecarga hídrica y la existencia de una FEVI preservada sino también la evidencia simultánea de disfunción diastólica, la cual puede ser evaluada por ecocardiografía o por coronariografía^{78,87} (Tabla 5).

El diagnóstico de IC-FED requiere de la existencia de tres condiciones:
1. Síntomas típicos de IC
2. Signos típicos de IC
3. FEVI reducida
El diagnóstico de IC-FEP requiere de la existencia de cuatro condiciones:
1. Síntomas típicos de IC
2. Signos típicos de IC
3. FEVI normal o solo discretamente reducida y VI no dilatado
4. Alteración estructural cardiaca relevante (hipertrofia ventricular izquierda/dilatación auricular izquierda) y/o disfunción diastólica

Tabla 5. Diagnóstico de IC-FED e IC-FEP.

En términos generales, los pacientes con IC-FEP suelen tener una edad más avanzada, con mayor proporción de mujeres e historia clínica de hipertensión arterial. La obesidad, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y anemia son también más prevalentes en este grupo⁸⁸.

A pesar de la existencia de otros muchos factores de riesgo cardiovascular, en estos pacientes la hipertensión arterial representa la principal causa de IC-FEP, con una prevalencia del 60-80% en los grandes estudios epidemiológicos y registros de IC⁸⁶.

Entre la gran comorbilidad cardiovascular existente en los pacientes con IC-FEP se encuentra la IR, con una prevalencia similar en pacientes con IC-FED e IC-FEP (Tabla 6). Una de las posibles explicaciones de esta prevalencia similar es la multitud de mecanismos fisiopatológicos implicados en la interacción cardio-renal, comunes tanto para la IC-FEP como para IC-FED.

	Registro ADHERE ⁸⁹		Registro OPTIMIZE-HF ⁹⁰		Registro GWTG ⁹¹	
	IC-FED (n=25.865) 50%	IC-FEP (n=26.322) 50%	IC-FED (n=20.118) 49%	IC-FEP (n=21.149) 51%	IC-FED (n=55.083) 50%	IC-FEP (n=40.354) 36%
Edad, años	70 ±14	74±13	70±14	75±13	70 (58-0)	78 (67-85)
Sexo, mujer	40%	62%	38%	62%	36%	63%
EPOC/asma	27%	31%	-	-	27%	33%
Insuficiencia renal	26%	26%	-	-	48%	52%
Anemia	-	-	-	-	14%	22%
Diabetes	40%	45%	39%	43%	40%	46%
Obesidad (%)	-	-	78,5 (65,8-94,0)	78,9 (64,0-97,5)	25%	33%

Tabla 6. Comorbilidad no cardíaca en IC-FEP vs IC-FEP⁸⁸

Sin embargo, en comparación con los pacientes con IC-FED es escaso el número de estudios que han estudiado de manera específica las características y condicionante pronóstico que representa la IR en los pacientes con IC-FEP. Los pocos estudios que han centrado su atención en este aspecto son en su mayoría análisis retrospectivos y post-hoc de ensayos clínicos, con los factores de confusión que ello implica. En términos generales, estos trabajos llegan a la conclusión de que al igual que en los pacientes con IC-FED la IR es un significativo marcador pronóstico en los pacientes con IC-FEP. Uno de estos análisis post-hoc, del *Digitalis Investigation Group Trial*, puso de manifiesto que el riesgo de mortalidad en los pacientes con IRC era incluso superior en pacientes con IC-FEP que en pacientes con IC-FED (hazard ratio 1,71; IC 95% 1,21 a 2,41, $p = 0,002$ en IC-FEP y hazard ratio 1,19; IC 95% 1,07 a 1,32, $p = 0,001$ en IC-FED)⁹². Por otro lado un subanálisis del estudio Charm-Overall trial, puso de manifiesto como la función renal deteriorada, independientemente de la FEVI, se relacionaba significativamente con un incremento de mortalidad cardiovascular e ingreso por IC durante un seguimiento medio de 34 meses (hazard ratio 1,54 en pacientes con FGe 45-60 mL/min/1,73m² y 1,86 en pacientes con FGe <45 mL/min/1,73m²; ambos con $P < 0,001$)⁹³. De manera más reciente, se ha publicado un subanálisis del estudio MAGGIC (Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure), en el cual se utilizan diferentes fórmulas estimatorias del FG y se llega a la conclusión de que el deterioro de la función renal influye en mayor medida en el pronóstico en los pacientes con IC-FED que en los pacientes con IC-FEP⁴⁷.

1.9 Síndrome cardiorenal en los Servicios de Medicina Interna

Existe información muy limitada sobre la prevalencia, características clínicas y pronóstico de los pacientes con disfunción renal en el ámbito exclusivo de los Servicios de Medicina Interna. En nuestro país, solo obtenemos datos escasos e indirectos, recogidos del estudio SEMI-IC⁸⁰. Se trata de un estudio multicéntrico desarrollado por el grupo de trabajo de Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y que evaluó las características clínicas de 2145 pacientes que ingresaron por IC en 51 centros de toda España. Más de la mitad de los pacientes (53.7%) tenían IC-FEP. En torno a un 10% del total de pacientes presentaba IRC entre sus antecedentes.

De manera más reciente, se ha publicado un trabajo retrospectivo sobre la prevalencia, características clínicas y subtipos de SCR de pacientes ingresados por cualquier causa en un Servicio de Medicina Interna de Italia. El 17,5% de los pacientes presentaban criterios de SCR, siendo el más prevalente el tipo 5 (38,4%) seguido del tipo 1 (32,1%). El SCR fue más frecuente en varones (68,9%) mientras que el tipo 1 tenía una población de pacientes de edad más avanzada ($79,9 \pm 8,9$ años) y aglutinaba la mayoría de los fallecimientos (61,5%)⁹⁴.

1.10 Justificación

La IC descompensada es el motivo más frecuente de ingreso hospitalario en nuestro país, siendo particularmente prevalente en los servicios de Medicina Interna la IC-FEP. La presencia de IR es uno de los factores que determina su pronóstico a corto y medio plazo. Se desconoce la prevalencia del SCR en los pacientes que precisan ingreso hospitalario en servicios de Medicina Interna por descompensación de IC en nuestro país, así como cuál es la fórmula estimatoria del FG que evalúa el pronóstico de manera más adecuada en este contexto. También es escasa la información que existe sobre la interacción cardio-renal en los pacientes con IC-FEP.

Es por ello que se plantea un estudio para evaluar la prevalencia de IR, así como para determinar las características clínicas, pronóstico, y utilidad de las diferentes fórmulas de FGe en los pacientes que ingresan por descompensación de IC en servicios de Medicina Interna de nuestro país, especialmente aquellos con IC-FEP.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. Hipótesis y Objetivos

2.1 Hipótesis

Una gran proporción de pacientes que ingresan en los servicios de Medicina Interna por un episodio de descompensación de IC tiene IR, la cual influye en el pronóstico a corto y medio plazo de estos pacientes.

2.2 Objetivos

a. Los objetivos primarios de este trabajo han sido:

1. Estimar la prevalencia de la IR en pacientes ingresados en Servicios de Medicina Interna en España por descompensación aguda de IC, y particularmente en pacientes con IC-FEP.
2. Evaluar la influencia de la función renal en el pronóstico, en términos de mortalidad por todas las causas, al año de seguimiento, de los pacientes ingresados en Servicios de Medicina Interna en España por descompensación aguda de IC.
3. Identificar cual de las diferentes fórmulas para el cálculo del FGe es más útil en la estratificación del riesgo pronóstico de los pacientes ingresados en Servicios de Medicina Interna en España por descompensación aguda de IC.

b. El objetivo secundario ha sido:

-Evaluar si existen diferencias en los resultados obtenidos en pacientes con IC-

FED frente a aquellos con IC-FEP.

3. METODOLOGÍA GENERAL

3. Metodología General

Los datos que han permitido la realización del presente trabajo han sido obtenidos del Registro Nacional de Insuficiencia Cardíaca (RICA)^{95,96}. El RICA es un registro nacional, multicéntrico, de pacientes hospitalizados por IC descompensada.

3.1 Registro RICA

El registro RICA está coordinado por el Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular de la SEMI. Se trata de un estudio multicéntrico, prospectivo y de cohortes, diseñado conocer las características, tratamiento y resultados de una muestra de pacientes hospitalizados por IC, así como su evolución clínica a lo largo de un seguimiento ambulatorio protocolizado. El registro también permitirá extraer resultados que comunicados a los profesionales responsables de la asistencia de los pacientes con IC influyan en la mejora de la atención a estos enfermos. Por último, la incorporación de indicadores de calidad y recomendaciones anuales en el registro puede redundar igualmente en la mejora de la calidad asistencial a los pacientes con IC.

Este registro incluye datos de 52 hospitales públicos y privados en España, que entraron en el estudio de manera voluntaria. El registro se inició en el primer trimestre de 2008. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética

del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, y se obtuvo un consentimiento informado de todos los pacientes antes de su inclusión en el estudio de acuerdo a los requerimientos de los Comités Éticos de cada hospital.

a. Objetivos del registro RICA

Objetivo General

Analizar las características de los pacientes ingresados por IC en los hospitales españoles y su evolución clínica tras el alta hospitalaria.

Objetivos Específicos

1. Conocer las características clínicas y evolutivas de los pacientes con IC, especialmente, la mortalidad y morbilidad (reingresos) de estos pacientes.
2. Determinar los factores predictores pronósticos durante el ingreso, evaluando la situación de los pacientes tras el alta hospitalaria, a los tres meses y al año.
3. Evaluar los indicadores de calidad asistencial, incorporando recomendaciones posteriores para la mejora de la práctica clínica.
4. Incrementar el conocimiento de la enfermedad, incluyendo información sobre la epidemiología, diagnóstico y tratamiento.

b. Criterios de inclusión en el registro RICA

Todos los pacientes ingresados por IC descompensada en Unidades de Medicina Interna y que estuvieran a cargo de médicos que participaban en el registro, fueron incluidos en el estudio de manera consecutiva. Los pacientes fueron incluidos en el registro en el momento de ingresar por IC. Además de dar su consentimiento informado, los pacientes tenían que reunir los siguientes criterios de inclusión:

1. Ser mayores de 50 años
2. Haber ingresado por IC descompensada según los criterios de la Sociedad Europea de Cardiología⁸⁵, pudiendo tratarse de un primer episodio de IC, descompensación de IC ya conocida, edema agudo de pulmón o shock cardiogénico.
3. Completar un periodo de seguimiento mínimo de tres meses.

c. Criterios de exclusión en el registro RICA

1. IC debida a hipertensión pulmonar.
2. Negación a participar en el estudio.
3. Fallecimiento durante el ingreso índice.
4. Pacientes que estén participando en ensayos clínicos.
5. Pacientes que no puedan estar disponibles para el seguimiento a los 90 y 365 días.

d. Variables del registro RICA

1. A la cabecera del enfermo los clínicos se aseguraban de que el paciente cumplía los criterios de inclusión, utilizando para ello la anamnesis, la exploración física y las pruebas complementarias. Todos los pacientes debían dar su consentimiento informado para participar en el registro, de acuerdo a los requerimientos de los Comités Éticos de cada hospital. Los datos se rellenaban en el registro on-line de una página web como se comentará más adelante.

2. Al mes, tres meses, seis meses, un año y posteriormente una vez al año se recogerá información sobre datos de la situación evolutiva del paciente: si está vivo (fecha de la información), reingresos (en caso afirmativo, número de estos y fechas) y/o en caso de fallecimiento (fecha del fallecimiento). Los seguimientos al mes, a los 6 meses y los seguimientos anuales después del primer año eran seguimientos no obligatorios, en caso de realizarse podían hacerse a través de una entrevista telefónica o mediante visita del paciente. Por otro lado, los seguimientos a los 3 meses y a los 12 meses, eran obligatorios y se debían realizar mediante visita del paciente, no admitiéndose en este caso la entrevista telefónica.

Las variables estudiadas fueron las siguientes:

1. Datos sociodemográficos: sexo, edad.
2. Datos clínicos: presión arterial, frecuencia cardiaca, peso corporal, altura.

3. Factores de riesgo: Hábito tabáquico, consumo de alcohol, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, antecedentes cardiovasculares, antecedentes familiares de cardiopatías, comorbilidades (índice de Charlson)⁹⁷, estado funcional para las actividades básicas de la vida diaria (índice de Barthel)⁹⁸ previo a la descompensación que motivó el ingreso.

4. Variables biológicas: corresponden a la primera determinación analítica al ingresar en el hospital. Hemoglobina, creatinina, sodio, proteína C reactiva, troponina, BNP, NT-proBNP, ácido úrico, Ca 125, glucosa, potasio, dímero D, urea, prealbumina.

5. Etiología: factor desencadenante de la descompensación, etiología de la IC, clasificación de la IC, soporte avanzado en IC.

6. Grado de capacidad funcional: escala de *New York Heart Association* (NYHA), índice de Barthel, índice de Pfeifer, soporte social habitual.

7. Pruebas complementarias: electrocardiograma, radiografía de tórax, ecocardiograma.

8. Complicaciones médicas durante el ingreso: Ingreso en UCI, necesidad de drogas inotrópicas, necesidad de medicación hipotensora, necesidad de intubación orotraqueal, necesidad de ventilación mecánica, necesidad de hemofiltración, necesidad de morfínicos parenterales, necesidad de transfusión de hemoderivados, neumonía nosocomial, infección del tracto urinario nosocomial, infección del catéter, síndrome confusional agudo, enfermedad tromboembólica venosa, desnutrición, disfunción renal aguda, hiperpotasemia.

9. Datos de seguimiento: fecha de visita, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, frecuencia cardíaca, reingreso, datos biológicos, ecocardiograma, calidad asistencial.

10. Tratamiento prescrito al alta de hospitalización: tipo de fármaco, dosis utilizada, tiempo de administración, fecha de inicio, fecha de finalización.

11. Finalización: alta del paciente, pérdida de seguimiento, *éxitus*, razón y fecha de *éxitus* y escenario de seguimiento post-alta.

12. Datos burocráticos: fecha de ingreso, fecha de última visita.

e. Manejo de datos y confidencialidad

S&H Medical Science Service es el Centro Coordinador del registro, siendo responsable de todas las actividades del manejo de datos. Los datos de todos los pacientes se cumplimentaron en un cuaderno de recogida de datos estándar y se enviaron al centro coordinador vía internet a través de un dominio seguro. La confidencialidad de los datos del paciente, médico y hospital eran protegidos antes del envío de los datos, mediante la asignación de un número de estudio único para cada paciente, en el momento de inclusión, y mediante la supresión o codificación de cualquier otra información que pudiese identificar persona o centro hospitalario. Los datos electrónicos confidenciales eran además protegidos por contraseñas y todas las copias de los informes en papel eran guardados en lugar seguro. La calidad de los datos

era monitorizada y documentada, y se realizaron controles de calidad de los datos vía Internet a intervalos periódicos.

Los datos fueron recogidos en la página web: <http://www.registorica.org>, que contiene la base de datos, siendo preciso una contraseña para el acceso a la misma⁹⁹.

3.2 Evaluación de la influencia de la función renal en los pacientes con IC a partir de los datos del registro RICA

Con el objetivo de evaluar la influencia de la función renal en los pacientes incluidos en el registro RICA en el año 2014 se realizó un análisis de dicho registro. Se incluyeron en el análisis todos los pacientes “validos”, independientemente de la FEVI. Se identificó como pacientes “validos” aquellos que hubieran completado un año de seguimiento o bien hubieran fallecido a lo largo del primer año de seguimiento. El número de pacientes incluidos en la muestra era de 1805. Se identificó IC-FEP cuando la FEVI era mayor del 50%.

Las variables analizadas ya han sido descritas en el apartado de “*Metodología General-Registro RICA*”. Las ecuaciones para evaluar la función renal fueron:

1) la ecuación MDRD-4, cuya fórmula es: $FGe \text{ (mL/min/1,73m}^2\text{)} = 186,3 \times (\text{creatinina sérica})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (1,212 \text{ si raza negra}) \times (0,742 \text{ si sexo femenino})$ y 2) la ecuación CKD-EPI, cuya fórmula es: $141 \times \min(\text{creatinina plasmática}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{creatinina plasmática}/\kappa, 1)^{-1,209} \times$

0.993^{edad} [x 1,018 si sexo femenino] [x 1.159 si raza negra], donde “k” es 0,7 para sexo femenino y 0,9 para sexo masculino, “ α ” es -0,329 para sexo femenino y -0,411 para sexo masculino, “min” es el valor mínimo de creatinina plasmática/k o 1 y “max” es el valor máximo de creatinina plasmática/k o 1.

La función renal se estratificó en función de los valores del FGe basado en los criterios de la “*National Kidney Foundation*” a través de las guías K/DOQI (*Kidney Disease Outcome Quality Initiative guidelines*)³⁹. Debido al número escaso de pacientes, aquellos cuyo FGe era menor de 30 mL/min/1,73m² (estadios 4 y 5) se analizaron de manera conjunta, al igual que aquellos con FGe mayor de 60 mL/min/1,73m² (estadios 1 y 2). Se definió IR cuando el FGe era menor de 60 mL/min/1,73m² e IR severa cuando el FGe era menor de 30 mL/min/1,73m².

3.3 Análisis estadístico

Se realizó un estudio descriptivo de la muestra analizada. La distribución normal de las variables continuas se evaluó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables que mostraban una distribución normal se muestran como media y desviación estandar mientras que las que presentan una distribución no normal se muestran como mediana y rango intercuartílico. Las variables categóricas se muestran como porcentajes. Las diferencias en las características basales se compararon utilizando el test de Chi cuadrado para

las variables categóricas y el análisis de la varianza (ANOVA) y test no paramétricos para evaluar diferencias en la mediana de variables cuantitativas. La variable final fue la mortalidad a lo largo del primer año de seguimiento tras el ingreso hospitalario. Para comparar el valor predictivo de las diferentes fórmulas de FGe se utilizaron curvas ROC y se calculó el valor del estadístico C. Para la comparación entre las curvas ROC y el estadístico C se utilizó el test de McNeil.

Se crearon curvas de supervivencia de Kaplan Meier para evaluar diferencias en la mortalidad global entre los grupos. Se realizaron análisis uni y multivariantes para calcular los “hazar ratios” entre las disfunción renal y la mortalidad global mediante modelos de riesgos proporcionales de Cox. El estudio multivariante se ajustó con covariables con un valor de “ p ” menor de 0,10 en el análisis univariante así como por variables seleccionadas a priori por su conocida implicación pronóstica en los pacientes con IC (edad, sexo, frecuencia cardiaca, enfermedad isquémica, NYHA, diabetes, fibrilación auricular, FEVI, sodio, hemoglobina, presión arterial sistólica y tratamiento con betabloqueantes.

Para evaluar la potencial mejora predictora pronóstica al usar la fórmula CKD-EPI frente a la fórmula MDRD-4 se calculó el índice neto de reclasificación (NRI), según se describe por Pencina¹⁰⁰. Este método determina la fracción neta de reclasificaciones en el sentido correcto mediante la toma de decisiones basadas en las predicciones realizadas con un marcador en comparación con las decisiones tomadas sin el marcador (en nuestro caso utilizando CKD-EPI frente a no utilizarla), o lo que es lo mismo, cuantifica lo que mejora la

clasificación para los eventos (en nuestro caso mortalidad global), descontando lo que empeora para los no eventos. Para este propósito se desarrolló un modelo de predicción con subgrupos dependiendo de los quintiles de supervivencia ya que el NRI exige categorizar las probabilidades predichas por ambos modelos en un conjunto de categorías de riesgo y construir con las categorías del modelo nuevo y viejo dos tablas de contingencia, una para los eventos y otra para los no eventos.

Se consideraron estadísticamente significativos los valores de " p " menores de 0,05. El análisis estadístico se desarrolló utilizando el paquete estadístico SPSS (SPSS Inc, version 18.0; IBM Corporation, Armonk, USA).

4. RESULTADOS

4. **RESULTADOS**

4.1 **Características basales de la muestra**

Un total de 1805 pacientes fueron incluidos en el análisis. De ellos el 52% eran mujeres y la edad media era de 80 años. El 58% de la muestra tenían IC-FEP. La tabla 7 muestra las características basales tanto del grupo con IC-FEP como del grupo con IC-FED. Los pacientes con IC-FEP eran de mayor edad que aquellos con IC-FED (81 vs 78 años; $p < 0,001$), la mayoría de ellos eran mujeres (62% vs 38%; $p < 0,001$) y tanto la HTA como la fibrilación auricular fueron más prevalentes en este grupo (88% vs 82%; $p = 0,001$ y 59% vs 46%; $p < 0,001$, respectivamente). Por el contrario, los pacientes con IC-FED tenían más cardiopatía isquémica (45% vs 14%; $p < 0,001$), mayores concentraciones de péptidos natriuréticos (4770 vs 2836 pg/mL; $p < 0,001$) y mayor prescripción de fármacos betabloqueantes y antialdosterónicos (58% vs 40%; $p < 0,001$ y 35% vs 18%; $p < 0,001$, respectivamente). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la función renal basal al ingreso ni en la mortalidad durante el seguimiento en ambos grupos.

	Grupo completo	IC-FEP	IC-FED	P
N (%)	1805	1044 (57,83)	761 (42,17)	
Edad, años; mediana (RI)	80,2 (73,9-84,6)	81,0 (75,0-85,2)	78,7 (71,8-83,9)	<0,001
Sexo, mujer	947 (52,4%)	656 (62,8%)	291 (38,2%)	<0,001
Presión arterial sistólica, mmHg	137 (120-157)	140 (120-160)	134 (115-152)	0,002
Presión arterial diastólica, mmHg	74 (65-87)	74 (65-87)	75 (64-87)	0,788
Frecuencia cardíaca	85 (72-100)	84 (71-100)	85 (74-101)	0,366
IMC, Kg/m ²	28,0 (24,8-32,0)	28,9 (25,3-32,9)	27,0 (24,1-30,4)	<0,001
NYHA				
NYHA I	144 (8,1%)	84 (8,3%)	60 (8,0%)	0,861
NYHA II	895 (50,7%)	525 (51,8%)	370 (49,3%)	0,312
NYHA III	653 (37,0%)	360 (35,5%)	293 (39,0%)	0,133
NYHA IV	70 (3,9%)	43 (4,2%)	27 (3,6%)	0,539
Etiología				
Isquémica	498 (27,5%)	154 (14,7%)	344 (45,2%)	<0,001
Hipertensiva	665 (36,8%)	509 (48,7%)	156 (20,4%)	<0,001
Valvular	343 (19,0%)	233 (22,3%)	110 (14,4%)	<0,001
Otras	299 (16,5%)	148 (14,1%)	151 (19,8%)	0,002
Comorbilidades				
Diabetes	820 (45,4%)	459 (43,9%)	361 (47,3%)	0,151
Hipertensión	1544 (85,5%)	918 (87,9%)	626 (82,2%)	0,001
Anemia	980 (54,2%)	574 (54,9%)	406 (53,3%)	0,503
Fibrilación auricular	972 (53,8%)	622 (59,5%)	350 (45,9%)	<0,001
EPOC	479 (26,5%)	268 (25,6%)	211 (27,7%)	0,332
FEVI	53 (38-62)	60 (55-67)	35 (29-40)	<0,001
Laboratorio				
Hemoglobina, mg/dL	12,1 (10,8-13,5)	12,0 (10,7-13,3)	12,3 (10,9-13,8)	0,005
Creatinina, mg/dL	1,2 (0,9-1,6)	1,1 (0,9-1,5)	1,2 (1,0-1,6)	0,107
Potasio, mg/dL	4,3 (4,0-4,7)	4,3 (4,0-4,7)	4,3 (3,9-4,7)	0,981
Acido úrico, mg/dL	7,6 (6,1-9,4)	7,5 (6,1-9,3)	7,8 (6,0-9,6)	0,367
Sodio, mg/dL	139,0 (136,0-142,0)	140,0 (137,0-142,0)	139,0 (136,0-142,0)	0,105
BUN, mg/dL	59,0 (44,0-83,5)	59,0 (44,0-85,0)	59,0 (44,0-83,0)	0,939
NT-ProBNP, pg/mL	3434,5 (1600,0-8052,0)	2836,5 (1390,0-6923,0)	4770,0 (2596,0-10453,6)	<0,001
MDRD-4, mL/min/1,73 m ²	55,7 (39,4-72,4)	55,2 (38,1-72,1)	55,9 (40,8-72,5)	0,724
CKD-EPI, mL/min/1,73 m ²	51,0 (36,2-67,8)	50,8 (34,5-67,7)	51,5 (37,3-68,2)	0,741
Medicación al alta				
Diuréticos de asa	1410 (78,1%)	814 (77,9%)	596 (78,3%)	0,908
Beta-bloqueantes	871 (48,2%)	425 (40,7%)	446 (58,6%)	<0,001
IECA/ARA-II	1183 (65,5%)	682 (65,3%)	501 (65,8%)	0,841
Antialdosterónicos	449 (24,8%)	190 (18,1%)	259 (34,0%)	<0,001
Mortalidad el primer año tras alta	429 (23,7%)	237 (22,7%)	192 (25,2%)	0,218

Tabla 7. Características basales de los pacientes, estratificados por fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

RI: rango intercuartílico. IMC: índice de masa corporal; NYHA: New York Heart Association previa al ingreso índice; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; BUN: nitrógeno ureico sanguíneo; IECA: inhibidores de la enzima de angiotensina; ARA-II: antagonistas receptores angiotensina II.

Cuando los pacientes fueron estratificados según su FGe utilizando la formula CKD-EPI (Tablas 8 y 9), se puso de manifiesto como aquellos pacientes con FGe $<30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ tenían mayor edad que aquellos con FGe $>60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ (83 vs 78 años; $p < 0,001$ en IC-FEP y 81 vs 75 años; $p < 0,001$ en IC-FED), tenían una mayor prevalencia de mujeres (68% vs 53%; $p < 0,001$ en IC-FEP y 47% vs 34%; $p < 0,001$ en IC-FED), peor grado funcional de la NYHA (7,6% vs 3,4% estaban en NYHA IV; $p = 0,047$ en IC-FEP y 9% vs 1%; $p = 0,001$ en IC-FED), mayores concentraciones de péptidos natriuréticos (6856 vs 2250 pg/mL; $p < 0,001$ en IC-FEP y 9402 vs 3165 pg/mL; $p < 0,001$ en IC-FED) y mayor carga de comorbilidad (diabetes: 57% vs 36%; $p < 0,001$ y 57% vs 42%; $p = 0,028$; HTA: 92% vs 83%; $p = 0,003$ y 92% vs 73%; $p < 0,001$; anemia: 73% vs 45%; $p < 0,001$ y 77% vs 40%; $p < 0,001$; en IC-FEP e IC-FED respectivamente). Los pacientes con peor función renal tuvieron una menor prescripción de IECA/ARA II en el momento del alta (57% vs 66%; $p = 0,037$ en IC-FEP y 52% vs 70%; $p = 0,002$ en IC-FED) y en el grupo de IC-FED una menor prescripción de antialdosterónicos (13% vs 40%; $p < 0,001$). El grupo de peor función renal presentó una mayor mortalidad en el primer año de seguimiento (34% vs 15%; $p < 0,001$ en IC-FEP y 40% vs 16%; $p < 0,001$ en IC-FED).

4. Resultados

	FGe (mL/min/1,73 m ²)			
IC-FEP	<30	30-60	>60	P
N (%)	183	501	360	
Edad, años; mediana (RI)	82,9 (77,1-86,9)	81,4 (76,5-85,7)	78,6 (71,6-83,8)	<0.001
Sexo, mujer	125 (68%)	339 (68%)	192 (53%)	<0.001
Presión arterial sistólica, mmHg	138,0 (120,0-160,0)	139,0 (120,0-158,0)	140,0 (120,0-160,0)	0.726
Presión arterial diastólica, mmHg	72,0 (63,0-82,0)	73,0 (64,0-87,0)	76,0 (69,0-90,0)	0.042
Frecuencia cardíaca	79,0 (69,0-93,0)	83,0 (70,0-98,0)	88,5 (74,0-104,0)	0.001
IMC, Kg/m ²	28,9 (25,0-32,0)	29,0 (25,2-33,0)	28,7 (25,7-33,2)	0.638
NYHA				
NYHA I	11 (6.4%)	39 (8.0%)	34 (9.6%)	0.443
NYHA II	74 (43%)	250 (51%)	201 (57%)	0.014
NYHA III	73 (43%)	180 (37%)	107 (30%)	0.014
NYHA IV	13 (7.6%)	18 (3.7%)	12 (3.4%)	0.047
Etiología				
Isquémica	39 (21%)	72 (14%)	43 (12%)	0.014
Hipertensiva	88 (48%)	248 (50%)	173 (48%)	0.898
Valvular	34 (19%)	122 (24%)	77 (21%)	0.241
Otras	22 (12%)	59 (12%)	67 (19%)	0.012
Comorbilidades				
Diabetes	104 (57%)	226 (45%)	129 (36%)	<0.001
Hipertension	168 (92%)	450 (90%)	300 (83%)	0.003
Anemia	134 (73%)	277 (55%)	163 (45%)	<0.001
Fibrilación auricular	96 (53%)	311 (62%)	215 (60%)	0.076
EPOC	43 (24%)	120 (24%)	105 (29%)	0.171
FEVI	61,0 (55,0-67,0)	60,0 (55,0-67,0)	60,0 (55,0-67,0)	0.217
Laboratorio				
Hemoglobina, mg/dL	11,1 (9,9-12,4)	12,0 (10,6-13,2)	12,6 (11,3-13,9)	<0.001
Creatinina, mg/dL	2,2 (1,8-2,6)	1,3 (1,1-1,5)	0,8 (0,7-0,9)	<0.001
Potasio, mEq/L	4,5 (4,1-5,0)	4,3 (4,0-4,7)	4,1 (3,9-4,5)	<0.001
Acido úrico, mg/dL	9,1 (7,4-10,8)	8,0 (6,7-9,6)	6,5 (5,3-7,9)	<0.001
Sódio, mEq/L	139,0 (136,0-141,0)	140,0 (137,0-142,0)	139,0 (137,0-142,0)	0.106
BUN, mg/dL	113,0 (89,0-148,0)	62,0 (50,0-82,0)	43,0 (35,0-56,0)	<0.001
NT-ProBNP, pg/mL	6.856,0 (2.468,5-12.977,0)	2.563,0 (1.314,0-5.848,0)	2.250,0 (1.239,0-4.794,0)	<0.001
MDRD, mL/min/1,73 m ²	26,1 (21,3-29,3)	49,7 (41,4-56,5)	79,6 (71,2-94,0)	<0.001
CKD-EPI, mL/min/1,73 m ²	23,2 (18,9-26,5)	45,1 (37,4-52,7)	75,7 (67,1-84,7)	<0.001
Medicaciones al alta				
Diuréticos de asa	136 (74%)	408 (81%)	270 (75%)	0.034
Betabloqueantes	78 (43%)	203 (41%)	144 (40%)	0.835
IECA/ARA II	105 (57%)	340 (68%)	237 (66%)	0.037
Antidosteroónicos	24 (13%)	100 (20%)	66 (18%)	0.121
Mortalidad el primer año tras alta	63 (34%)	121 (24%)	53 (15%)	<0.001

Tabla 8. Características basales de los pacientes con IC-FEP, estratificados por FGe utilizando la formula CKD-EPI.

RI: rango intercuartílico. IMC: índice de masa corporal; NYHA: New York Heart Association previa al ingreso índice; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; BUN: nitrógeno ureico sanguíneo; IECA: inhibidores de la enzima de angiotensina; ARA-II: antagonistas receptores angiotensina II.

	FGe (mL/min/1,73 m ²)			
IC-FED	<30	30-60	>60	P
N (%)	114	373	274	
Edad, años; mediana (RI)	80,9 (76,6-84,7)	80,4 (73,6-84,8)	75,1 (66,1-81,4)	<0.001
Sexo, mujer	53 (47%)	145 (39%)	93 (34%)	<0.001
Presión arterial sistólica, mmHg	130,0 (115,0-152,0)	134,0 (115,0-150,0)	135,0 (118,0-157,0)	0.300
Presión arterial diastólica, mmHg	71,5 (60,0-83,0)	73,0 (65,0-84,0)	78,0 (65,0-90,0)	0.022
Frecuencia cardíaca	80,0 (72,0-92,0)	82,0 (70,0-100,0)	90,0 (79,0-110,0)	<0.001
MC, Kg/m ²	26,9 (24,2-29,4)	27,1 (24,1-30,5)	27,0 (24,0-30,4)	0.955
NYHA				
NYHA I	4 (3.6%)	23 (6.3%)	33 (12%)	0.004
NYHA II	47 (42%)	178 (48%)	145 (54%)	0.099
NYHA III	51 (46%)	153 (42%)	89 (33%)	0.028
NYHA IV	10 (8.9%)	14 (3.8%)	3 (1.1%)	0.001
Etiología				
Isquémica	55 (48%)	178 (48%)	111 (41%)	0.148
Hipertensiva	29 (25%)	80 (21%)	47 (17%)	0.150
Valvular	15 (13%)	57 (15%)	38 (14%)	0.804
Otras	15 (13%)	58 (16%)	78 (29%)	<0.001
Comorbilidades				
Diabetes	65 (57%)	180 (48%)	116 (42%)	0.028
Hipertensión	105 (92%)	322 (86%)	199 (73%)	<0.001
Anemia	88 (77%)	208 (56%)	110 (40%)	<0.001
Fibrilación auricular	54 (47%)	180 (48%)	116 (42%)	0.312
EPOC	22 (19%)	97 (26%)	92 (34%)	0.010
FEVI	36,5 (30,0-40,0)	35,0 (29,0-42,0)	35,0 (25,0-40,0)	0.183
Laboratorio				
Hemoglobina, mg/dL	11,0 (9,8-12,1)	12,3 (11,0-13,7)	12,9 (11,5-14,2)	<0.001
Creatinina, mg/dL	2,3 (2,0-2,9)	1,3 (1,2-1,6)	0,9 (0,8-1,0)	<0.001
Potasio, mEq/L	4,5 (4,1-5,0)	4,3 (4,0-4,7)	4,1 (3,8-4,5)	<0.001
Acido úrico, mg/dL	9,0 (6,7-10,9)	8,2 (6,7-9,8)	6,7 (5,2-8,3)	<0.001
Sodio, mEq/L	137,0 (135,0-141,0)	139,0 (136,0-142,0)	139,0 (136,0-142,0)	0.094
BUN, mg/dL	105,0 (80,0-140,0)	66,0 (53,0-84,0)	44,0 (35,0-55,2)	<0.001
NT-ProBNP, pg/mL	9.402,0 (2.843,0-14.885,0)	5.981,0 (3.336,0-11.006,0)	3.165,0 (1.738,0-6.445,0)	<0.001
MDRD, mL/min/1,73 m ²	25,6 (21,7-29,7)	49,6 (42,1-56,6)	79,4 (70,0-94,1)	<0.001
CKD-EPI, mL/min/1,73 m ²	22,9 (18,9-26,4)	45,2 (38,4-52,7)	76,8 (66,2-86,8)	<0.001
Medicaciones al alta				
Diuréticos de asa	84 (74%)	295 (79%)	217 (79%)	0.428
Betabloqueantes	66 (58%)	231 (62%)	149 (54%)	0.154
IECA/ARAI	59 (52%)	250 (67%)	192 (70%)	0.002
Antialdosterónicos	15 (13%)	134 (36%)	110 (40%)	<0.001
Mortalidad el primer año tras alta	45 (40%)	102 (27%)	45 (16%)	<0.001

Tabla 9. Características basales de los pacientes con IC-FED, estratificados por FGe utilizando la formula CKD-EPI.

RI: rango intercuartílico. IMC: índice de masa corporal; NYHA: New York Heart Association previa al ingreso índice; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; BUN: nitrógeno ureico sanguíneo; IECA: inhibidores de la enzima de angiotensina; ARA-II: antagonistas receptores angiotensina II.

4.2 Comparación de la distribución y correlación del FGe según se utilice la fórmula MDRD-4 o la CKD-EPI

En la Tabla 10 se detalla como los valores de FGe obtenidos con la fórmula CKD-EPI eran más bajos que con la ecuación MDRD-4. Utilizando la fórmula CKD-EPI aparentemente más pacientes tenían IR, tanto en el grupo de pacientes con IC-FEP como en el de IC-FED. La distribución del FGe fue similar en pacientes con IC-FEP e IC-FED (Figura 2).

	FGe (mL/min/1,73 m ²)		
	CKD-EPI	MDRD-4	p
Grupo completo, mL/min/1,73m²	51,0	55,7	<0,001
IC-FEP, mL/min/1,73m²	50,8	55,2	<0,001
IC-FED, mL/min/1,73m²	51,5	55,9	<0,001
	FGe<60 mL/min/1,73 m²		
Grupo completo, %	65,5	58,4	<0,001
IC-FEP, %	65,5	60,1	<0,001
IC-FED, %	63,9	57	<0,001

Tabla 10. Comparación de distribución del FGe utilizando fórmulas MDRD-4 y CKD-EPI.

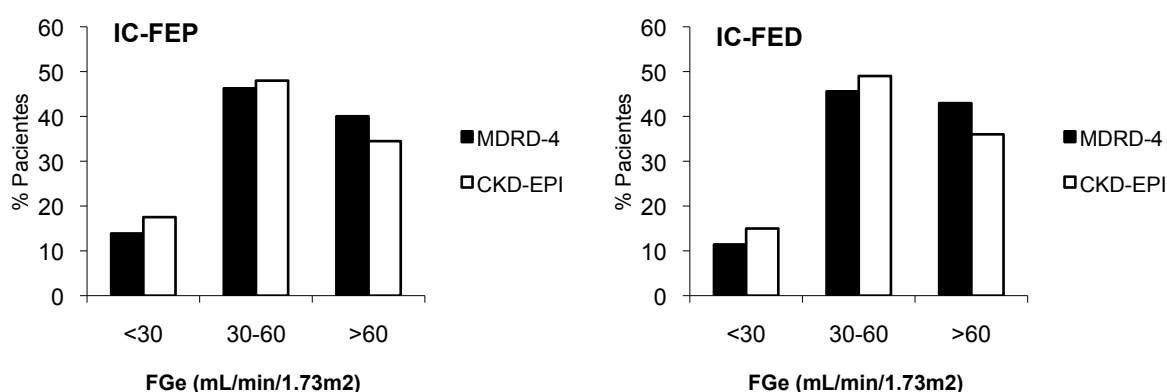


Figura 2. Comparación de la distribución del FGe utilizando las fórmulas MDRD-4 y CKD-EPI en pacientes con IC-FEP e IC-FED.

Encontramos una buena correlación entre ambas fórmulas de FGe utilizando scatterplot ($r^2 = 0,939$) (Figura 3). Las diferencias entre las fórmulas se incrementó según aumentaba el FGe. Se obtuvieron resultados similares cuando los pacientes eran estratificados según su FEVI ($r^2 = 0,936$ en IC-FEP y 0,930 en IC-FED).

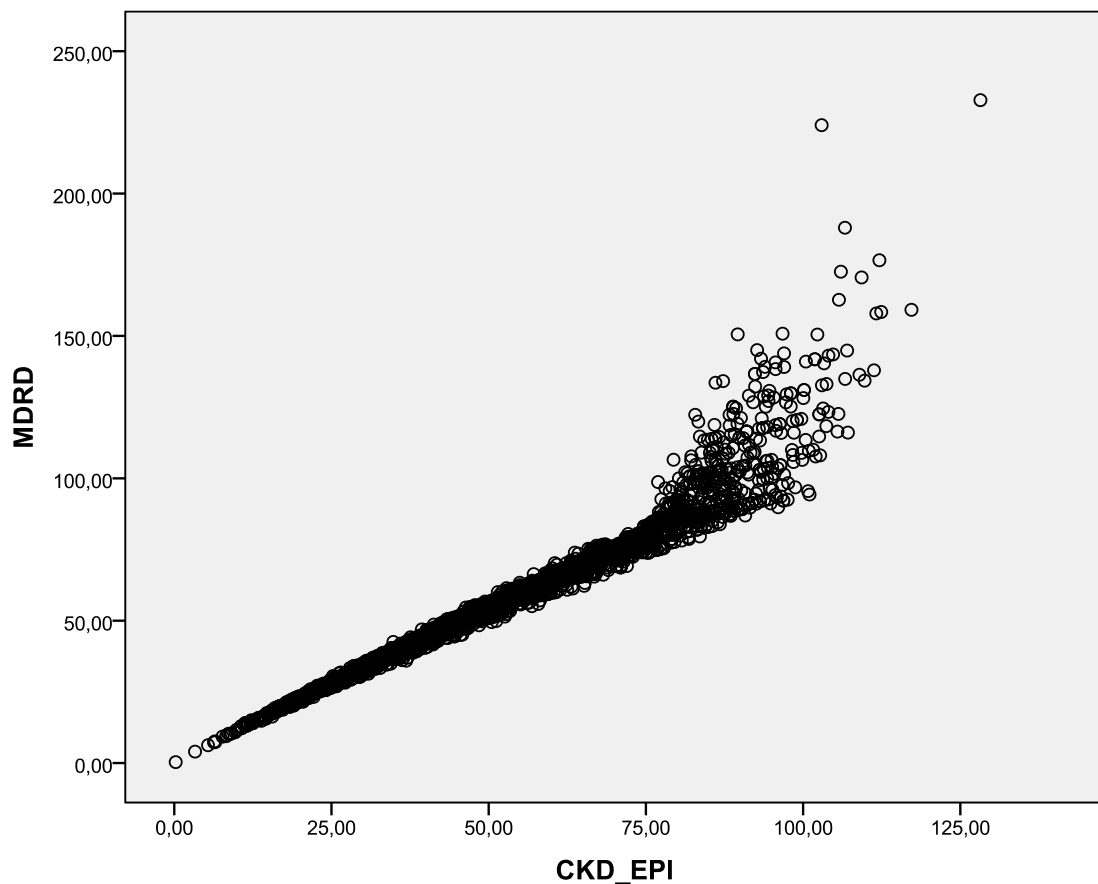


Figura 3. Correlación entre ambas fórmulas de estimación del FG en el grupo completo de pacientes.

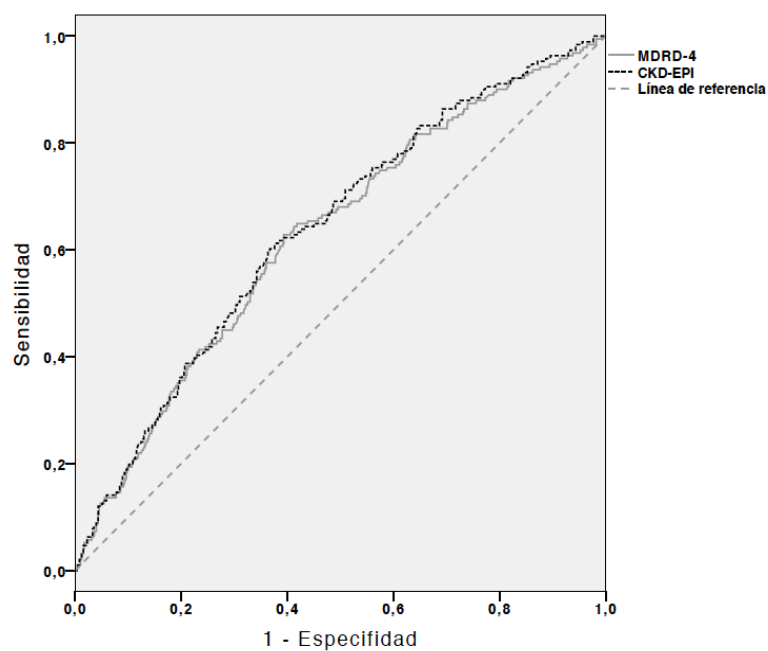
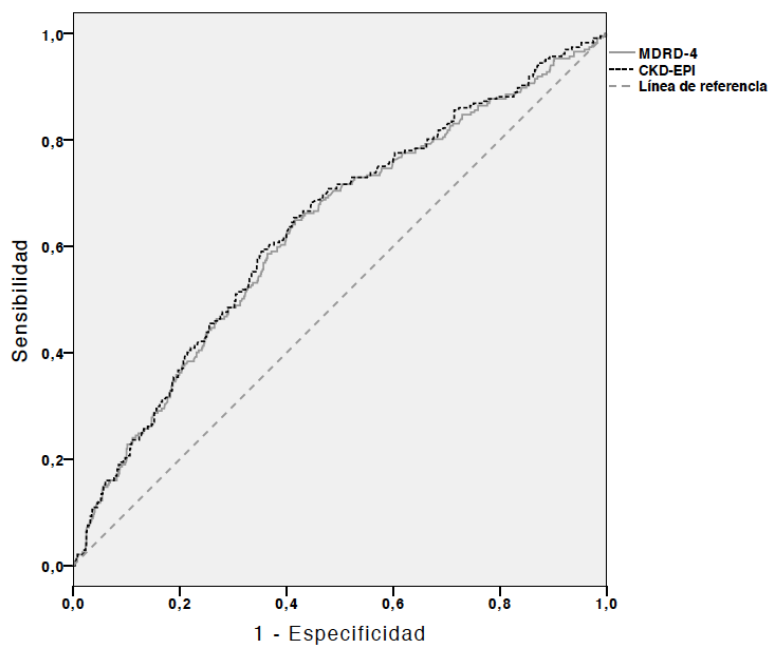
4.3 Predicción, discriminación y reclasificación del FGe según diferentes fórmulas

Según se detalla en la Tabla 11 y Figura 4 los resultados obtenidos para evaluar el pronóstico de las fórmulas de FGe, tanto en el análisis de curvas ROC como en el análisis del estadístico C, mostraron mejores resultados para la fórmula CKD-EPI, tanto en IC-FEP como en IC-FED. Sin embargo las diferencias no fueron estadísticamente significativas, mostrando por tanto ambas fórmulas un valor pronóstico similar para mortalidad global en el primer año de seguimiento después del ingreso hospitalario por descompensación de la IC.

	Grupo completo	IC-FEP	IC-FED
	Estadístico C (IC 95%)	Estadístico C (IC 95%)	Estadístico C (IC 95%)
MDRD-4	0,625 (0,593-0,657)	0,635 (0,591-0,679)	0,620 (0,570-0,669)
CKD-EPI	0,634 (0,603-0,666)	0,644 (0,600-0,687)	0,629 (0,580-0,678)
P	0,067	0,107	0,090

Tabla 11. Estadístico C para mortalidad global en el primer año de seguimiento, en el grupo completo así como estratificado por FEVI.

A. IC-FEP



B. IC-FED

Figura 4 (A y B). Curvas ROC calculadas para mortalidad global según FGe, en pacientes con IC-FEP e IC-FED.

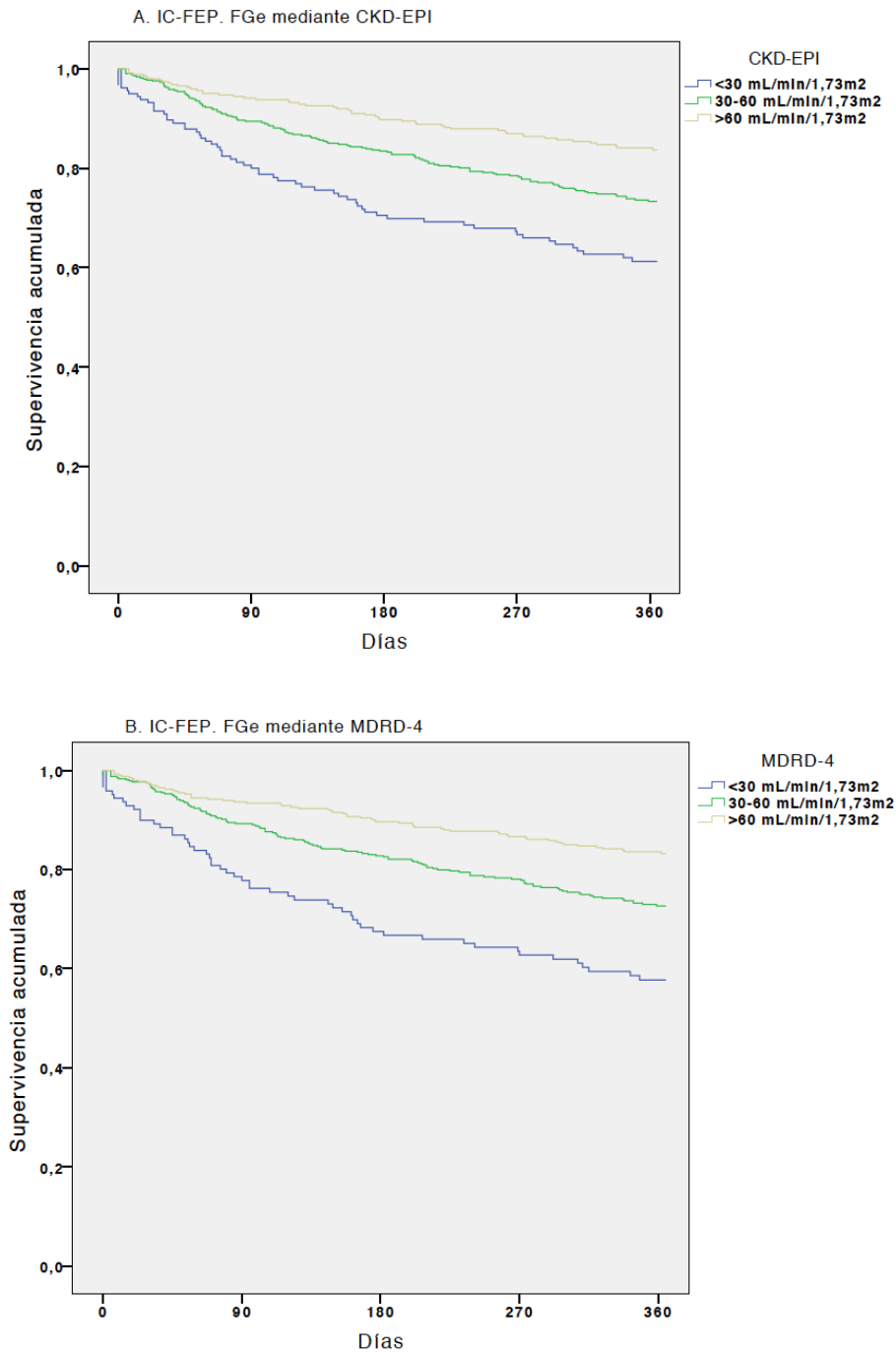
En el análisis de regresión de Cox multivariante mostró que el FGe era un predictor independiente de mortalidad global independientemente de la ecuación utilizada (CKD-EPI: HR =0,981 y 0,984 en IC-FEP e IC-FED, respectivamente, $p < 0,001$; MDRD-4: HR =0,986 y 0,988 en IC-FEP e IC-FED, respectivamente, $p < 0,001$). Cuando el FGe se incluyó en el análisis como una variable categórica la asociación entre IR y mortalidad se incrementaba secuencialmente según se reducía el FGe, tanto en IC-FEP como en IC-FED (Tabla 12).

FGe (mL/min/1,73m ²)	>60	30-60	<30	P
Grupo completo				
MDRD-4 HR (95% CI)	referencia	1,55 (1,23-1,94)	2,31 (1,71-3,10)	<0,001
CKD-EPI HR (95% CI)	referencia	1,58 (1,24-2,01)	2,34 (1,75-3,01)	<0,001
IC-FEP				
MDRD-4 HR (95% CI)	referencia	1,67 (1,22-2,28)	2,85 (1,94-4,21)	<0,001
CKD-EPI HR (95% CI)	referencia	1,65 (1,19-2,30)	2,60 (1,77-3,82)	<0,001
IC-FED				
MDRD-4 HR (95% CI)	referencia	1,49 (1,12-2,87)	1,79 (1,12-2,87)	0,022
CKD-EPI HR (95% CI)	referencia	1,56 (1,09-2,23)	2,15 (1,37-3,37)	0,003

Tabla 12. Análisis de regresión de Cox para predicción de mortalidad global en el primer año de seguimiento, en pacientes con IC-FEP e IC-FED.

Ajustado por edad, sexo, frecuencia cardíaca, etiología isquémica, NYHA, diabetes, fibrilación auricular, FEVI, sodio, hemoglobina, presión arterial sistólica y tratamiento con beta-bloqueantes.

El análisis de curvas de supervivencia de Kaplan Meier utilizando ambas fórmulas de FGe fue similar tanto para IC-FEP como para IC-FED, con alto nivel de significación pronóstica (log-rank test, $p < 0,001$) según se muestra en la Figura 5 (A, B, C, D).



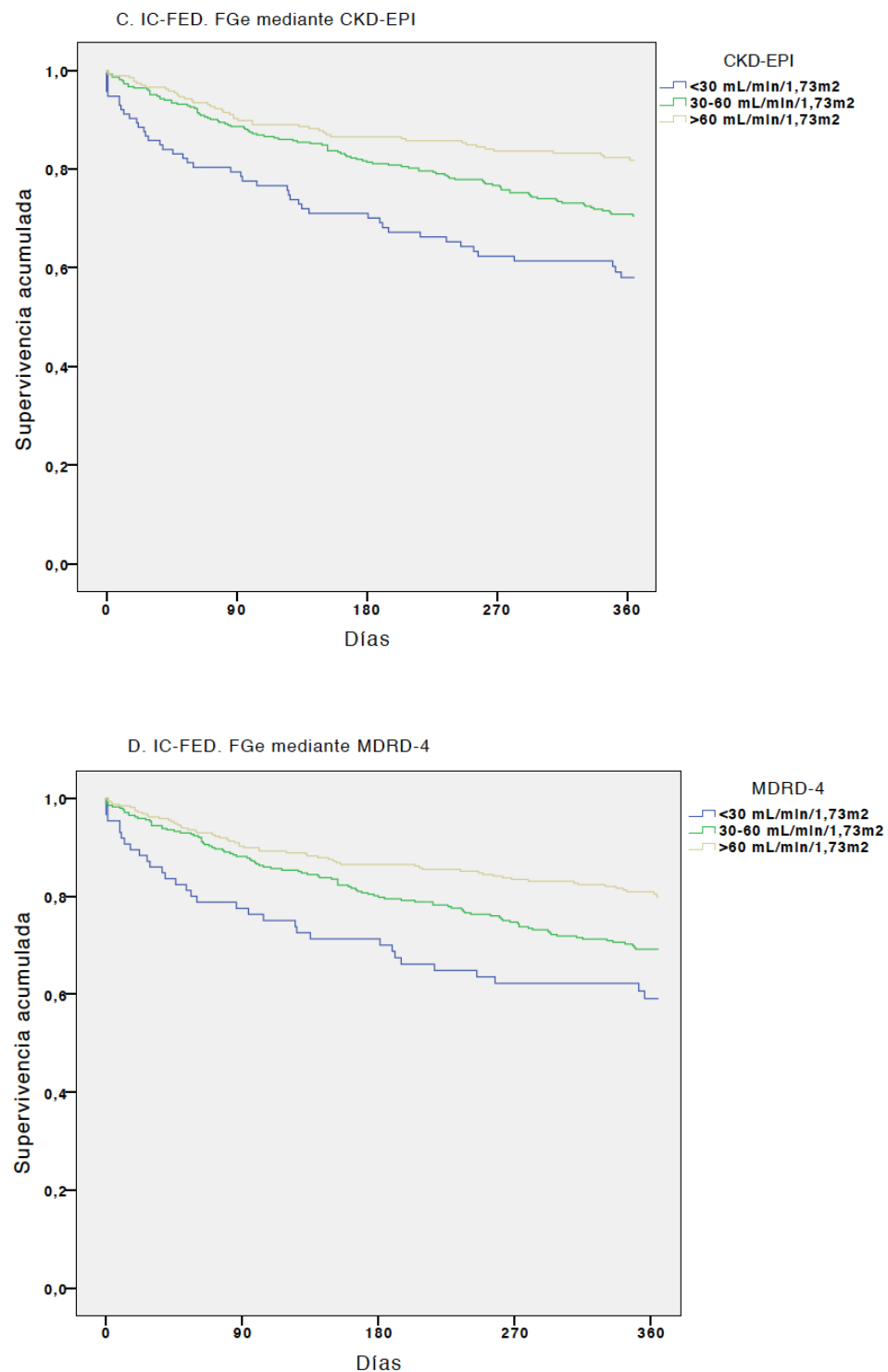


Figura 5 (A,B,C,D). Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de mortalidad global en el primer año de seguimiento. Log-rank p-valor<0.001.

Finalmente, según se detalla en la Tabla 13, la fórmula CKD-EPI no incrementó el valor predictivo comparado con la fórmula MDRD-4 en la cohorte global de pacientes analizados. Sin embargo, el porcentaje de eventos correctamente reclasificados con la fórmula CKD-EPI en el subgrupo de IC-FEP fue superior (NRI =6,78%; $p = 0,009$). La reclasificación entre CKD-EPI y MDRD-4 en pacientes con IC-FEP se muestra en la Tabla 14.

CKD-EPI vs MDRD-4	NRI	<i>P</i>	No eventos correctamente reclasificados	Eventos correctamente reclasificados
Grupo completo	-1,65%	0,353	-1,65%	0,00%
IC-FEP	6,78%	0,009	1,67%	5,11%
IC-FED	-4,42%	0,166	-2,33%	-2,09%

Tabla 13. Mejoría en el índice neto de reclasificación (NRI) en la predicción de mortalidad global en el primer año de seguimiento.

			FGe con MDRD-4					Total
			Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	
FGe con CKD-EPI	Pacientes sin eventos	Q1	141	15	1	0	0	157
		Q2	13	146	15	8	0	182
		Q3	0	18	129	10	2	159
		Q4	0	0	7	118	5	130
		Q5	0	0	0	5	144	149
	Total		154	179	152	141	151	777
	Pacientes con eventos	Q1	31	1	0	0	0	32
		Q2	2	27	1	1	0	31
		Q3	0	9	28	3	0	40
		Q4	0	0	3	31	2	36
		Q5	0	0	0	6	90	96
	Total		33	37	32	41	92	235

Tabla 14. Tabla de reclasificación de CKD-EPI vs MDRD-4 en pacientes con IC-FEP.

Mejoría neta en la reclasificación de pacientes con y sin eventos. Se desarrolló un modelo de predicción con subgrupos dependiendo de sus quintiles de supervivencia. Cuando se utilizó la fórmula de CKD-EPI en el grupo con eventos, 20 (8,5%) pacientes fueron reclasificados correctamente a un nivel de riesgo superior (verde) y 8 (3,4%) pacientes se reclasificaron erróneamente a un nivel inferior de riesgo (azul). Cuando se utilizó la fórmula CKD-EPI en el grupo sin eventos, 56 (7,2%) pacientes fueron reclasificados en la dirección adecuada (verde) mientras que 43 (5,5%) pacientes se reclasificaron erróneamente a un nivel de riesgo superior (azul).

5. DISCUSSION

5. DISCUSIÓN

Presentamos en este trabajo una cohorte de pacientes con descompensación aguda de IC, en el “mundo real”. Los resultados obtenidos muestran una prevalencia similar de IR a la encontrada en estudios anteriormente publicados^{47,49}. Utilizando la fórmula CKD-EPI frente a la MDRD-4 para calcular el FGe se incrementa la aparente prevalencia de IR. Tanto CKD-EPI como MDRD-4 mostraron una potente relación entre mortalidad y FGe independientemente de la FEVI. Sin embargo, en los pacientes con IC-FEP se puso de manifiesto como la fórmula CKD-EPI predecía de forma más precisa la mortalidad que la fórmula MDRD-4, fundamentalmente por un mayor porcentaje de eventos correctamente reclasificados.

5.1 Diferencias en las características clínicas basales de pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección preservada frente a reducida

Las diferencias clínicas entre pacientes con IC-FEP e IC-FED son similares a las encontradas en estudios previos (edad más avanzada, mayor prevalencia de mujeres y de cardiopatía hipertensiva así como valores más reducidos de péptidos natriuréticos en pacientes con IC-FEP). También se puso de manifiesto una menor prescripción de tratamientos recomendados en las guías clínicas de IC (fundamentalmente en lo que se refiere a fármacos betabloqueantes y antialdosterónicos) en los pacientes con IC-FEP^{101,102}.

5.2 Relevancia de la insuficiencia renal en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada

La frecuencia de la asociación entre IR y mortalidad, tanto en pacientes con IC-FED como en aquellos con IC-FEP ha sido recientemente evaluada en el estudio MAGGIC (*Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure*)⁴⁷. Este trabajo analizó datos de pacientes incluidos en 25 ensayos clínicos. Los pacientes fueron estratificados según su FGe y los autores evaluaron diferencias en mortalidad según las diferentes categorías de función renal, tanto en pacientes con IC-FEP como en IC-FED. Se llegó a la conclusión de que la IR era un predictor de mortalidad más potente en IC-FED que en IC-FEP [HR 2,91 (2,37-3,57) en IC-FED frente a HR 1,27 (0,89-1,81) en IC-FEP, cuando la CKD-EPI era menor de 30 mL/min/1,73m²]. Sin embargo, hay que puntualizar que los estudios incluidos en éste metanálisis evaluaron pacientes con diferentes características clínicas que los incluidos en el registro RICA. En este sentido, la edad media de los pacientes era de 68 años, 23% tenían diabetes, 41% hipertensión arterial y 43% anemia. Por otro lado únicamente fueron incluidos en el estudio MAGGIC pacientes que se encontraban en situación de IC crónica con estabilidad clínica ambulatoria y solamente 23% de ellos tenían IC-FEP. Sin embargo, los pacientes incluidos en el registro RICA tenían una edad más avanzada (80 años de edad media) y una mayor carga de comorbilidad (45% diabetes, 86% hipertensión arterial y 54% anemia). A esto hay que añadir que los pacientes del registro RICA se encontraban en situación

de inestabilidad clínica con descompensación aguda de IC e ingreso hospitalario y el 57,8% de ellos presentaban IC-FEP. Al contrario de lo que sucede en el estudio MAGGIC, en nuestro estudio la IR era un factor de riesgo de mortalidad independiente de la FEVI (HR 2,15; $p = 0,003$ en IC-FED y HR 2,60; $p < 0,001$ en IC-FEP, cuando CKD-EPI era $< 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$).

La afirmación de que los pacientes incluidos en el registro RICA representan a los pacientes del “mundo real” se fundamenta en que éste registro es una cohorte prospectiva de pacientes no seleccionados que precisaron ingreso hospitalario por descompensación de IC y que es representativa de la práctica clínica habitual.

La relación entre la mortalidad y la IR en pacientes del registro RICA con IC-FEP descompensada ha sido previamente publicada¹⁰³, y sus resultados coinciden con los reportados por Rusinaru¹⁰⁴. En ambos trabajos se pone de manifiesto que la presencia de IR, estimando el FG mediante la ecuación MDRD-4, impacta negativamente en el pronóstico a largo plazo de los pacientes con IC-FEP.

5.3 Comparación de fórmulas de FGe en pacientes con insuficiencia cardíaca

En nuestro estudio, encontramos que la fórmula CKD-EPI identificó a más pacientes con deterioro de la función renal, incrementando la prevalencia de IR (FGe $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$) tanto en pacientes con IC-FEP como en IC-FED.

Utilizando la fórmula CKD-EPI, 65,5% y 63,9% de pacientes con IC-FEP e IC-FED respectivamente, tenían IR, comparado con el 60,1% y 57% de los pacientes cuando se utilizaba la ecuación MDRD-4. En cualquier caso con nuestro trabajo no se puede asegurar la prevalencia real de IR, ya que no se ha utilizado ningún “gold standard” para el cálculo de la función renal, como puede ser el aclaramiento de iothalamato entre otros. Sin embargo, todos los estudios previos que han comparado las fórmulas de FGe en pacientes con IC presentan la misma limitación⁴⁷⁻⁴⁹.

Nuestros resultados coinciden con los de trabajos previos que han analizado pacientes con IC crónica^{47,48}. En cambio, otros estudios que han analizado grupos de pacientes más jóvenes y sanos sugieren que la fórmula MDRD-4 obtiene una mayor prevalencia de IR que la fórmula CKD-EPI^{49,105,106}. La influencia de la edad en la prevalencia de IR utilizando diferentes fórmulas de FGe se ha puesto de manifiesto en el “Nijmegen Biomedical Study”, el cual mostró que la CKD-EPI proporcionaba valores más bajos de FGe que la MDRD-4 en pacientes de edad más avanzada¹⁰⁷. Resultados similares han sido publicados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2^{108,109}. En relación a esto, nuestros hallazgos pueden explicarse por las características clínicas de los pacientes incluidos en el registro RICA, ya que estos pacientes tienen una edad media de 80 años y un 45% de prevalencia de diabetes mellitus tipo 2.

Trabajos previos han comparado las diferentes fórmulas de FGe como predictores de eventos adversos en pacientes con IC crónica estable⁴⁷⁻⁴⁹. Zamora y colaboradores evaluaron el valor pronóstico de CKD-EPI, MDRD-4 y Cockcroft-Gault en una cohorte de pacientes ambulatorios con IC-FED crónica.

Sus resultados reflejan que la fórmula Cockcroft-Gault era la más precisa en la predicción del riesgo de mortalidad y que las ecuaciones CKD-EPI y MDRD-4 eran similares⁴⁸. En cambio, otros estudios con grupos de pacientes similares han llegado a la conclusión de que la ecuación CKD-EPI era superior a la MDRD-4 en la predicción de mortalidad global^{47,49}. Sin embargo, la evidencia de estos aspectos en los pacientes con IC-FEP es escasa, ya que estos pacientes están escasamente representados en estos trabajos.

Se ha publicado de manera reciente un trabajo que compara la fórmula CKD-EPI (modificada con valores de cistatina C) con la MDRD-4 en la predicción del riesgo de eventos adversos en pacientes con descompensación aguda de IC⁵⁰. La población de estudio consistía en 526 pacientes hospitalizados por IC descompensada y unas características clínicas similares a la de los pacientes del registro RICA (edad media 76 años, elevada prevalencia de mujeres y 73% con FEVI superior al 50%). El análisis de los pacientes no se estratificó por FEVI. Los autores concluyeron que la fórmula CKD-EPI modificada con valores de cistatina C era superior a las fórmulas CKD-EPI convencional y MDRD-4, pero no se encontraron diferencias en la estimación del riesgo entre la CKD-EPI convencional y la MDRD-4. Nuestro estudio, que evalúa una amplia cohorte de pacientes hospitalizados por descompensación de IC, no ha mostrado diferencias en la estimación del riesgo de eventos adversos entre CKD-EPI y MDRD-4 en la cohorte completa. Sin embargo, en el grupo de IC-FEP, se puso de manifiesto cómo la fórmula CKD-EPI era capaz de predecir el riesgo de eventos de manera más precisa que la MDRD-4, gracias a aumentar el porcentaje de eventos correctamente reclasificados.

Después de la reclasificación y la estimación del NRI, un 6,7% de los pacientes con IC-FEP fueron correctamente clasificados. Sin embargo, cuando analizamos a los pacientes con IC-FED el modelo no alcanzó la significación estadística. No tenemos una explicación precisa de las diferencias encontradas en la habilidad pronóstica de la ecuación CKD-EPI en función de la FEVI. Es posible que las características clínicas de los pacientes sean relevantes. Los pacientes con IC-FEP son mayores, con una mayor carga de morbilidad y probablemente ciertas limitaciones hemodinámicas así como de perfusión renal en comparación con los pacientes con IC-FED. En éste escenario, los pacientes con IC-FEP podrían tolerar peor cambios sutiles en el FG, lo cual puede ser mejor evaluado por la fórmula CKD-EPI. Por otro lado, se podría especular que la disfunción renal podría ser más relevante en la progresión de la IC-FEP que en la IC-FED.

Hasta donde nosotros conocemos, no hay publicados estudios previos que específicamente analicen y comparen el valor pronóstico de la fórmulas de FGe en pacientes con descompensación aguda de IC-FEP.

5.4 Limitaciones del estudio

A pesar de que el trabajo ofrece un análisis de una cohorte de gran tamaño y bien categorizada de pacientes con descompensación aguda de IC existen ciertas limitaciones.

La principal limitación es que únicamente compara las fórmulas CKD-EPI y MDRD-4, sin que se haya utilizado como control ninguna técnica de estimación de la función renal considerada “gold standard”, como pueden ser medidas isotópicas de iothalamato entre otros. Por lo tanto, no podemos discutir sobre la precisión en la estimación del FG entre ambas fórmulas, y simplemente comparamos la distribución del FGe y la correlación que estas fórmulas tienen en la estimación del FG. En cualquier caso con éste trabajo no pretendemos comparar la eficacia de las dos fórmulas con respecto a la función renal real. Nuestro objetivo ha sido evaluar el valor pronóstico de las fórmulas estimatorias de la función renal más utilizadas en la práctica clínica habitual de los pacientes con IC.

El registro RICA no incluye a los pacientes que fallecieron durante el ingreso hospitalario índice, lo cual puede conducir a una infraestimación de la importancia de la disfunción renal en este contexto. Sin embargo, este hecho no afecta el análisis del pronóstico a largo plazo de la IR en los pacientes con IC.

No hemos analizado otras ecuaciones que estimen la función renal, tales como el aclaramiento de creatinina o la ecuación Cockcroft-Gault, dado que en la actualidad su aplicación es muy limitada en la práctica clínica habitual y no se recomiendan en las guías clínicas más recientes (guía KDIGO para la evaluación y tratamiento de pacientes con insuficiencia renal crónica)¹¹⁰.

Las ecuaciones que hemos analizado presentan diversas limitaciones, siendo la principal que no hayan sido validadas por completo en pacientes con descompensación aguda de IC. Al igual que sucede con todas las fórmulas que

utilizan los valores de creatinina para su cálculo, la CKD-EPI y la MDRD-4 tienen los mismos condicionantes que la determinación aislada de la creatinina, especialmente en valores extremos de peso donde la masa muscular puede influir en los valores obtenidos de creatinina.

Finalmente, no tenemos datos de otros marcadores de función renal, como la cistatina C, que aparentemente aporta un importante valor pronóstico independientemente del FGe, sin embargo, nuestro estudio representa la práctica clínica habitual, donde la mayoría de los clínicos no tienen a su disposición estas técnicas diagnósticas.

Basado en los hallazgos de nuestro estudio, la función renal presenta un importante valor pronóstico en los pacientes hospitalizados por una descompensación aguda de IC, independientemente de su FEVI. La mejoría obtenida en los pacientes con IC-FEP en la reclasificación del riesgo mediante la fórmula CKD-EPI implica una mejoría en la estratificación del riesgo en la práctica clínica habitual de estos pacientes, sin un incremento adicional en el coste. Por lo tanto, entendemos que la fórmula CKD-EPI debería de ser el método de elección para el cálculo del FGe en pacientes con IC-FEP.

La compleja relación entre la función renal y la descompensación aguda de IC en pacientes con FEVI preservada no se ha estudiado en profundidad. En éste sentido, sería deseable un esfuerzo encaminado a incrementar el estudio de la IC-FEP, dado el considerable problema de salud que representa hoy en día.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

-La IR, definida como FGe $<60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ alcanza una prevalencia del 65,5% en los pacientes hospitalizados por descompensación aguda de IC. Cuando se estratifica por FEVI la prevalencia es del 65,5% en los pacientes con IC-FEP y del 63,9% en aquellos con IC-FED.

-La estimación del FG, tanto por la ecuación CKD-EPI como la MDRD-4 muestra una fuerte asociación con la mortalidad global, independientemente de la FEVI.

-La presencia de FGe $<30 \text{ mL/min/1,73m}^2$, duplica el riesgo de mortalidad global en el primer año de seguimiento, con un HR de 2,34 en el global de pacientes con IC; 2,6 en IC-FEP y 2,15 en IC-FED.

-En los pacientes con IC-FEP la ecuación CKD-EPI predice de forma más precisa la mortalidad global que la fórmula MDRD-4, fundamentalmente por su mayor capacidad de reclasificar correctamente los eventos.

7. BIBLIOGRAFIA

7. **BIBLIOGRAFIA**

1. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow G, et al; American Heart Association Advocacy Coordinating Committee; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Stroke Council. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail* 2013;6:606-19.
2. Anguita Sanchez M, Crespo Leiro MG, de Teresa Galvan E, Jimenez Navarro M, Alonso-Pulpon L, Muniz Garcia J, et al. Prevalence of heart failure in the Spanish general population aged over 45 years. The PRICE Study. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:1041-9.
3. Rodríguez-Artalejo F, Banegas JR, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:163-70.
4. Liu L, Eisen HJ. Epidemiology of heart failure and scope of the problem. *Cardiol Clin* 2014;32:1-8.
5. Butler J, Chirovsky D, Phatak H, McNeill A, Cody R. Renal function, health outcomes, and resource utilization in acute heart failure: a systematic review. *Circ Heart Fail* 2010;3:726-45.
6. Damman K, Valente MA, Voors AA, O'Connor CM, Van Veldhuisen DJ,

- Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;35:455-69.
7. Cleland JG, Carubelli V, Castiello T, Yassin A, Pellicori P, Antony R. Renal dysfunction in acute and chronic heart failure: prevalence, incidence and prognosis. *Heart Fail Rev* 2012;17:133-49.
 8. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010;31:703-11.
 9. Ronco C, Cicoira M, McCullough PA. Cardiorenal syndrome type 1. Pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1031-42.
 10. Fonarow GC, Heywood JT. The confounding issue of comorbid renal insufficiency. *Am J Med*. 2006;119:S17-25.
 11. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation*. 2007;116:85-97.
 12. Forman DE, Butler J, Wang Y, Abraham WT, O'Connor CM, Gottlieb SS, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:61-7.
 13. Ruggenenti P, Remuzzi P. Worsening kidney function in decompensated heart failure: treat the heart, don't mind the kidney. *Eur Heart J* 2011;32:2476-78.

14. Bock JS, Gottlieb S. Cardiorenal syndrome. New perspectives. *Circulation* 2010;121:2592-600.
15. Adams Jr KF, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005;149:209-16.
16. Núñez J, Núñez E, Fonarow GC, Sanchis J, Bodí V, Bertomeu-González V, et al. Differential prognostic effect of systolic blood pressure on mortality according to left-ventricular function in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12:38-44.
17. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, De Pauly DF, Fonarow GC, Shah M, et al. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1268-74.
18. Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN, Francis GS, Taylor DO, Starling RC, et al. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:300-6.
19. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling R, et al. Importance of venous congestion for worsening renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:589-596.

20. Winton FR. The influence of venous pressure on the isolated mammalian kidney. *J Physiol* 1931;72:49-61.
21. Drazner MH, Rame JE, Phil M, Stevenson LW, Dries DL. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:574-81.
22. Maeder MT, Holst DP, Kaye DM. Tricuspid regurgitation contributes to renal dysfunction in patients with heart failure. *J Card Fail* 2008;10:824-30.
23. Aronson D. Cardiorenal syndrome in acute decompensated heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012;10:177-89.
24. Damman K, Van Deursen VM, Navis G, Voors AA, Van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:582-8.
25. Metra M, Cotter G, Gheorghiade M, Dei Cas L, Voors AA. The role of kidney in heart failure. *Eur Heart J* 2012;33:2135-43.
26. Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009;373:1275-81.
27. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990;323:236-41.

28. Milo O, Cotter G, Kaluski E, et al. Inflammatory and neurohormonal activation in cardiogenic pulmonary edema: implications on the pathogenesis and outcome of acute ischemic versus non-ischemic acute heart failure. *Am J Cardiol* 2003;92:222- 6.
29. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. *Eur Heart J* 2005;26:11-17.
30. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R . Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1527-37.
31. Cohen N, Gorelik O, Moznino-Sarafian D, Alon I, Tourovski Y, Weissgarten J, et al. Renal dysfunction in congestive heart failure, pathophysiological and prognostic significance. *Clin Nephrol* 2004;61:177-84.
32. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2006;34:1913-7.
33. Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1203-10.
34. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decrease kidney function in the adult US population. Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1-12.
35. Otero A, De Francisco A, Gayoso P, García F; EPIRCE Study Group.

- Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrologia* 2010;30:78-86.
36. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:S112-9.
 37. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; the ADQI workgroup. Acute renal failure—definition, outcomes measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204-12.
 38. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.
 39. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011;80:17-28.
 40. Damman K, Tang W, Testani J, McMurray J. Terminology and definition of changes renal function in heart failure. *Eur Heart J* 2014;35:3413-6.
 41. Perrone RD, Steinman TI, Beck GJ, Skibinski CI, Royal HD, Lawlor M, et al. Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of ¹²⁵I-iothalamate, ¹⁶⁹Yb-DTPA, ^{99m}Tc-DTPA, and inulin. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis* 1990;16: 224-35.
 42. Donker AJ, van Dirhem GK, Sluiter WJ, Beekhuis H. A radioisotope

- method for simultaneous determination of the glomerular filtration rate and the effective renal plasma flow. *Neth J Med* 1977; 20: 97-103.
43. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
 44. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130: 461-70.
 45. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
 46. Jain AK, McLeod I, Huo C, Cuerden M, Akbari A, Tonelli M, et al. When laboratories report estimated glomerular filtration rates in addition to serum creatinines, nephrology consults increase. *Kidney Int* 2009;76:318-23.
 47. McAlister F, Ezekowitz J, Tarantini L et al. ; Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) Investigators. Renal Dysfunction in Patients With Heart Failure With Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. Impact of the New Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration Group Formula. *Circ Heart Fail* 2012; 5: 309-14.
 48. Zamora E, Lupón J, Vila J, Urrutia A, de Antonio M, Sanz H, et al. Estimated Glomerular Filtration Rate and Prognosis in Heart Failure Value of the Modification of Diet in Renal Disease Study-4, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, and Cockcroft-Gault

- Formulas. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1709-15.
49. Plischke M, Neuhold S, Kohl M, Heinze G, Sunder-Plassmann G, Pacher R, et al. Renal function in heart failure: a disparity between estimating function and predicting mortality risk. *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 763-70.
 50. Manzano-Fernández S, Flores-Blanco PJ, Pérez-Calvo JI, Ruiz-Ruiz FJ, Carrasco-Sánchez FJ, Morales- Rull JL. Comparison of risk prediction with the CKD-EPI and MDRD equations in acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2013;19:583-91.
 51. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341:577-85.
 52. Butler J, Chirovsky D, Phatak H, McNeill A, Cody R. Renal function, health outcomes, and resource utilization in acute heart failure: a systematic review. *Circ Heart Fail* 2010;3:726-45.
 53. Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ; ADHERE Scientific Advisory Committee, Study Group, and Investigators. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA* 2005;293:572-80.
 54. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark D, Tu JV. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA* 2003;290:2581-87.
 55. Filippatos G, Rossi J, Lloyd-Jones DM, Stough WG, Ouyang J, Shin DD, et al. Prognostic value of blood urea nitrogen in patients hospitalized with worsening heart failure: insights from the Acute and Chronic Therapeutic

- Impact of a Vasopressin Antagonist in Chronic Heart Failure (ACTIV in CHF) study. *J Card Fail* 2007;13:360-4.
56. Damman K, Voors AA, Navis SG, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Current and novel renal biomarkers in heart failure. *Heart Fail Rev* 2012;17:241-50.
 57. Schrier RW. Blood urea nitrogen and serum creatinine: not married in heart failure. *Circ Heart Fail* 2008;1:2-5.
 58. Lassus J, Harjola VP. Cystatin C: a step forward in assessing kidney function and cardiovascular risk. *Heart Fail Rev* 2012;17:251-61.
 59. Lassus JP, Nieminen MS, Peuhkurinen K, Pulkki K, Siirila-Waris K, Sund R, et al. Markers of renal function and acute kidney injury in acute heart failure: definitions and impact on outcomes of the cardiorenal syndrome. *Eur Heart J* 2010;31:2791-98.
 60. Damman K, van der Harst P, Smilde TD, Voors AA, Navis G, van Veldhuisen DJ, et al. Use of cystatin C levels in estimating renal function and prognosis in patients with chronic systolic heart failure. *Heart* 2012;98:319-24.
 61. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2 Suppl 1):S1-S266.
 62. van de Wal RM, Asselbergs FW, Plokker HW, Smilde TD, Lok D, van Veldhuisen DJ, et al. High prevalence of microalbuminuria in chronic heart failure patients. *J Card Fail* 2005;11:602-06.
 63. Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC, Zetterstrand S, Olofsson B,

- Michelson EL, et alCHARM Investigators and Committees. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. *Lancet* 2009;374:543-50.
64. Masson S, Latini R, Milani V, Moretti L, Rossi MG, Carbonieri E, et al; GISSI-HF Investigators. Prevalence and prognostic value of elevated urinary albumin excretion in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-Heart Failure trial. *Circ Heart Fail* 2010;3:65-72.
 65. Jackson CE, MacDonald MR, Petrie MC, Solomon SD, Pitt B, Latini R, et al; Aliskiren Observation of heart Failure Treatment (ALOFT) investigators. Associations of albuminuria in patients with chronic heart failure: findings in the ALiskiren Observation of heart Failure Treatment study. *Eur J Heart Fail* 2011;13:746-54.
 66. Koyama S, Sato Y, Tanada Y, Fujiwara H, Takatsu Y. Early evolution and correlatos of urine albúmina excretion in patients presenting with acutely decompensated heart failure. *Circ Heart Fail* 2014;6:227-232.
 67. Aghel A, Shrestha K, Mullens W, Borowski A, Tang WH. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in predicting worsening renal function in acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2010;16:49-54.
 68. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Cruz DN, Wagener G, et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1752-61.
 69. Damman K, van Veldhuisen DJ, Navis G, Voors AA, Hillege HL. Urinary

- neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL), a marker of tubular damage, is increased in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008;10:997-1000.
70. Bonventre JV, Yang L. Kidney injury molecule-1. *Curr Opin Crit Care* 2010;16:556-61.
 71. Damman K, Van Veldhuisen DJ, Navis G, Vaidya VS, Smilde TD, Westenbrink BD, et al. Tubular damage in chronic systolic heart failure is associated with reduced survival independent of glomerular filtration rate. *Heart* 2010;96:1297-302.
 72. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J* 2015;36:1437-44.
 73. Núñez J, García S, Núñez E, Bonanad C, Bodí V, Miñana G, et al. Early serum creatinine changes and outcomes in patients admitted for acute heart failure: the cardio-renal syndrome revisited. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2014. pii: 2048872614540094. [Epub ahead of print].
 74. Valente MA, Voors AA, Damman K, van Veldhuisen DJ, Massie BM, O'Connor CM, et al. Diuretic response in acute heart failure: clinical characteristics and prognostic significance. *Eur Heart J* 2014;35:1284-93.
 75. Metra M, Davison B, Bettari L, Sun H, Edwards C, Lazzarini V, et al. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function. *Circ Heart Fail* 2012;5:54-62.
 76. Wattad M, Darawsha W, Solomonica A, Hijazi M, Kaplan M, Makhoul B,

- et al. Interaction between worsening renal function and persistent congestion in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2015;115:932-7.
77. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;364:797-805.
 78. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction of the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28:2539-50.
 79. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Characteristics, Treatments, and Outcomes of Patients with Preserved Systolic Function Hospitalized for Heart Failure. A Report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50:768-77.
 80. Working Group on Heart Failure of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI). Heart Failure in Internal Medicine Services. *Med Clin (Barc)*. 2002; 118:605-10.
 81. Borlaug B, Paulus W. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 2011;32:670-9.
 82. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved

- ejection fraction. N Engl J Med 2006;355:251-9.
83. Sanderson JE. Heart failure with a normal ejection fraction. Heart 2007;93:155-8.
84. McMurray J, Pfeffer MA. New therapeutic options in congestive heart failure: part II. Circulation 2002;105:2223-8.
85. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail 2012 14:803-69.
86. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey D, Drazner M, et al. 2013 ACCF/ AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. J Am Coll Cardiol 2013;62:147-239.
87. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2009;22:107-33.
88. Mentz R, Kelly J, von Lueder T, Voors A, Lam C, Cowie M, et al. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol 2014;64:2281-93.
89. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, et al. for the ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Clinical presentation,

- management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:76-84.
90. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al. for the OPTIMIZE-HF Investigators. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:768-77.
 91. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation* 2012;126:65-75.
 92. Ahmed A, Rich MW, Sanders PW, Perry GJ, Bakris GL, Zile MR, et al. Chronic kidney disease associated mortality in diastolic versus systolic heart failure: a propensity matched study. *Am J Cardiol* 2007;99:393-8.
 93. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, Swedberg K, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Investigators. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006;113:671-8.
 94. Gigante A, Liberatori M, Gasperini ML, Sardo L, Di Mario F, Dorelli B, et al. Prevalence and clinical features of patients with the cardiorenal syndrome admitted to an internal medicine Ward. *Cardiorenal Med* 2014;4:88-94.

95. Pérez-Calvo JI, Montero-Pérez-Barquero M, Camafort-Babkowski M, Conthe-Gutierrez P, Formiga F, Aramburu-Bodas O, et al.; RICA Investigators. Influence of admission blood pressure on mortality in patients with acute decompensated heart failure. *QJM* 2011; 104: 325-33.
96. Trullas JC, Formiga F, Montero M, Conde A, Casado J, Carrasco FJ, et al. Paradox of obesity in heart failure: results from the Spanish RICA Registry. *Med Clin (Barc)* 2011; 137:671-7.
97. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:378-83.
98. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. A simple index of independence useful in scoring improvement in the rehabilitation of the chronically ill. *Md State Med J.* 1965;14:61-5.
99. Registro de Insuficiencia Cardíaca (RICA) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) [consultado 7 Diciem 2010]. Disponible en: <http://www.registrorica.org/>.
100. Pencina MJ, D'Agostino RB, D'Agostino RB Jr, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008; 27:157-72.
101. Quiroz R, Doros G, Shaw P, Liang CS, Gauthier DF, Sam F. Comparison of characteristics and outcomes of patients with heart failure preserved

- ejection fraction versus reduced left ventricular ejection fraction in an urban cohort. *Am J Cardiol* 2014;113:691-6.
102. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, Wehrens XH, Deswal A. Impact of Noncardiac Comorbidities on Morbidity and Mortality in a Predominantly Male Population With Heart Failure and Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:998-1005.
 103. Casado J, Montero M, Formiga F, Carrera M, Urrutia A, Arévalo JC, Pérez-Calvo JI; RICA Investigators. Clinical characteristics and prognostic influence of renal dysfunction in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Eur J Intern Med* 2013;24:677-83.
 104. Rusinaru D, Buiciuc O, Houpe D, Trobouilloy C. Renal function and long-term survival after hospital discharge in heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol* 2011;147:278-82.
 105. White SL, Polkinghorne KR, Atkins RC, Chadban SJ. Comparison of the prevalence and mortality risk of CKD in Australia using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study GFR estimating equations: the AusDiab (Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle) Study. *Am J Kidney Dis* 2010;55:660-70.
 106. Stevens LA, Li S, Kurella Tamura L, Chen SC, Vassalotti JA, Norris KC, Whaley-Connell AT, Bakris GL, McCullough PA. Comparison of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equations: risk factors for and

- complications of CKD and mortality in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis* 2011;57:S9-16.
107. van den Brand JA, van Boekel GA, Willems HL, Kiemeny LA, den Heijer M, Wetzels JF. Introduction of the CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate in a Caucasian population. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3176-81.
 108. Rognant N, Lemoine S, Laville M, Hadj-Aissa A, Dubourg L. Performance of the chronic kidney disease epidemiology collaboration equation to estimate glomerular filtration rate in diabetic patients. *Diabetes Care* 2011;34:1320-22.
 109. Silveiro SP, Araujo GN, Ferreira MN, Souza FD, Yamaguchi HM, Camargo EG. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation pronouncedly underestimates glomerular filtration rate in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:2353-55.
 110. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl* 2013;3:1-150.

8. ANEXOS

8. ANEXOS

COMUNICACIONES A CONGRESOS RELACIONADAS

- “Papel de la Insuficiencia Renal en pacientes con Insuficiencia Cardíaca. Enseñanzas del Registro RICA”. J. Casado, M. Montero, F. Formiga, L. Ceresuela, C. Sánchez, D. Chivite, J. Arévalo, J. Romero. XXXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna y del II Congreso Ibérico de Medicina Interna, celebrados en Oviedo los días 17, 18, 19 y 20 de Noviembre de 2010.

PONENCIAS EN CONGRESOS Y REUNIONES CIENTÍFICAS RELACIONADAS

- “Mesa Redonda: Síndrome Cardiorrenal e Insuficiencia Cardíaca Aguda: Papel de la Serelaxina”. XVI Reunión de Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular de la SEMI. Celebrado en Zaragoza, 20 y 21 de Marzo de 2014.
- “Mesa redonda 24: avances en el conocimiento de la IC aguda y crónica: de la concepción hemodinámica a la protección tisular” con la ponencia “retos terapéuticos de los perfiles de pacientes más vulnerables”. XXXV Congreso Nacional de la Sociedad española de Medicina Interna celebrado en Murcia los días 19,20 y 21 de Noviembre de 2014.
- “Taller 3: Abordaje del paciente con insuficiencia cardíaca resistente al tratamiento diurético”. XVII Reunión de Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular, celebrada en Madrid los días 16 y 17 de Abril de 2015.

- “Mesa debate 3: implicaciones de la disfunción renal en el manejo del paciente de edad avanzada con IC y FA”, con el título de la ponencia: “Insuficiencia Cardíaca y disfunción renal”. XXXVI Congreso Nacional de la Sociedad española de Medicina Interna celebrado en Sevilla los días 11-13 de Noviembre de 2015.

PUBLICACIONES EN REVISTAS CIENTÍFICAS RELACIONADAS

- **Casado J**, Montero M, Formiga F, Camafort M, Sánchez C, Muela A, Díez J, Pérez JI. Función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca: valor pronóstico. Rev Clin Esp. 2012;212:119-126.
- **Casado J**, Montero M, Formiga F, Carrera M, Urrutia A, Arévalo JC, Pérez-Cálvo JI; RICA Investigators, . Clinical characteristics and prognostic influence of renal dysfunction in heart failure patients with preserved ejection fraction. Eur J Intern Med 2013;24:677-683.
- **Casado Cerrada J**, Carrasco Sánchez FJ, Pérez-Calvo JI, Manzano L, Formiga F, Aramburu Bodas O, Conde A, Quirós R, Pérez Bocanegra C, Montero-Pérez-Barquero M; RICA Investigators. Prognostic value of glomerular filtration rate estimation equations in acute heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. Int J Clin Pract 2015;69:829-39.



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ORIGINAL

Función renal en pacientes con insuficiencia cardiaca: valor pronóstico

J. Casado^{a,*}, M. Montero^b, F. Formiga^c, M. Camafort^d, C. Sánchez^e, A. Muela^f, J. Díez^g, J.I. Pérez^h y Grupo RICA[◇]

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital del Henares, Coslada, Madrid, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^c Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^d Servicio de Medicina Interna, Hospital Comarcal Móra d'Ebre, Móra d'Ebre, Tarragona, España

^e Servicio de Medicina Interna, Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Ávila, España

^f Servicio de Medicina Interna, Hospital de León, León, España

^g Servicio de Medicina Interna, Hospital Royo Villanova, Zaragoza, España

^h Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

Recibido el 4 de julio de 2011; aceptado el 16 de diciembre de 2011

Disponible en Internet el 2 de febrero de 2012

PALABRAS CLAVE

Insuficiencia
cardiaca;
Insuficiencia renal;
Pronóstico

Resumen

Antecedentes y objetivo: La insuficiencia renal es un factor pronóstico adverso en pacientes con insuficiencia cardiaca (IC). Hemos evaluado la prevalencia de insuficiencia renal en una cohorte de pacientes ingresados por IC y su valor pronóstico.

Métodos: Entre marzo de 2008 y septiembre de 2009 y a partir del Registro RICA (estudio de cohortes multicéntrico y prospectivo) analizamos los pacientes admitidos por IC en los Servicios de Medicina Interna de 52 hospitales españoles. Los pacientes se clasificaron según su función renal filtrado glomerular estimado (FGe) utilizando la fórmula *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD).

Resultados: Se incluyeron 714 pacientes con una edad media de 77,3 ± 8,7 años (54% mujeres). El 84% presentaban antecedentes de hipertensión arterial. La cardiopatía hipertensiva fue la causa más frecuente de IC (39,2%). El 64,7% presentaron una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) conservada. Un 59,5% de los enfermos presentó un FGe < 60 mL/min/1,73 m². De ellos, un 11,2% tenía un FGe < 30 mL/min/1,73 m². Se observó una menor prescripción de fármacos antialdosterónicos en los pacientes con disfunción renal severa (24%) con respecto a los que tenían un FGe > 60 mL/min/1,73 m² (35%; p = 0,025). El deterioro de la función renal se asoció de manera independiente y significativa con un aumento de mortalidad (RR: 2,05; IC del 95%: 1,13-3,71; p = 0,018).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmanuel.casado@salud.madrid.org (J. Casado).

◇ Los miembros del Grupo Registro Nacional de Insuficiencia Cardiaca (RICA) se relacionan al final del documento en un apéndice.

KEYWORDS

Heart failure;
Kidney function;
Prognosis

Conclusiones: Cerca del 60% de los enfermos que ingresan en Medicina Interna con IC presentan insuficiencia renal. Esta comorbilidad se asocia a un incremento medio del doble en la mortalidad global.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Renal function in patients with heart failure: prognostic value**Abstract**

Introduction: Impaired renal function can lead to a poor prognosis in patients with heart failure (HF). This study analyses the prevalence and prognostic value of impaired renal function in a cohort of patients with HF.

Methods: We analysed patients who were included in the RICA study (multicentre, prospective cohort study) who were admitted for decompensated HF in 52 Spanish Internal Medicine Departments between March 2008 and September 2009. The patients were grouped according to their renal function, evaluated by eGFR, using the MDRD formula.

Results: A total of 714 patients (54% women) with a mean age of 77.3±8.7 years were included. Of these, 84% had hypertension, and hypertensive heart disease was the most common aetiology of HF (39.2%). Ejection fraction was normal in 64.7% of patients, and 59.5% had an eGFR less than 60 mL/min per 1.73 m², and 11.2% with an eGFR less than 30 mL/min per 1.73 m². Less spironolactone was prescribed in patients with advanced stages of renal dysfunction (24%), compared with patients with an eGFR>60 mL/min/1.73 m² (35%; *P*=.025). Worsening renal function was independently associated with an increased mortality risk (RR: 2.05; 95% CI: 1.13-3.71; *P*=.018).

Conclusions: About 60% of patients admitted to Internal Medicine with HF have impaired renal function. This comorbidity is associated with a two-fold increase in all-cause mortality.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es una enfermedad crónica con un impacto sociosanitario de creciente intensidad, situándose, tanto en España como en otros países desarrollados, en la primera causa de hospitalización en personas mayores de 65 años. La prevalencia se dobla con cada década de edad y se sitúa alrededor del 16% en los mayores de 75 años^{1,2}. Se trata de un trastorno progresivo y letal, en el que a pesar de un tratamiento adecuado la supervivencia se encuentra en torno al 50% a los 5 años del diagnóstico³.

Los pacientes con IC con frecuencia presentan deterioro de la función renal⁴, lo cual ha sido reconocido como un condicionante de mal pronóstico⁵⁻⁷. La asociación entre IC y disfunción renal no está bien establecida, y ha sido atribuida a la presencia de factores de riesgo comunes a las dos afecciones, como son la hipertensión arterial, la diabetes y la arterioesclerosis^{8,9}. Por otro lado, la propia IC condiciona una reducción en el volumen circulante efectivo que puede provocar una vasoconstricción periférica y congestión venosa, con la consiguiente reducción en el flujo sanguíneo renal¹⁰.

Las hipótesis para justificar el peor pronóstico de los pacientes con IC y disfunción renal incluyen la presencia de una enfermedad vascular más severa, edades más avanzadas, estadios más severos de IC y la menor prescripción de fármacos eficaces en reducir la mortalidad de la IC¹¹⁻¹³.

El objetivo del estudio es evaluar la prevalencia de la insuficiencia renal en una cohorte de pacientes ingresados por IC descompensada en Servicios de Medicina Interna

en hospitales españoles, así como identificar variables que influyeran en la disfunción renal y valorar su implicación pronóstica a un año de seguimiento.

Material y métodos**Selección de pacientes**

Los datos de los pacientes fueron recogidos entre el 9 de marzo de 2008 y el 30 de septiembre de 2009 y pertenecen al Registro Nacional de Insuficiencia Cardíaca (RICA)^{14,15}, coordinado por el Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), tratándose de un estudio multicéntrico, prospectivo y de cohortes. Este registro incluye datos de 52 hospitales públicos y privados en España, que entraron en el estudio de manera voluntaria. El registro se inició en el primer trimestre de 2008. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, y se obtuvo un consentimiento informado de todos los pacientes antes de su inclusión en el estudio de acuerdo a los requerimientos de los Comités Éticos de cada hospital. Todos los pacientes ingresados en Unidades de Medicina Interna por IC descompensada y que estuvieran a cargo de médicos que participaban en el registro, fueron incluidos en el estudio de manera consecutiva. Además de dar su consentimiento informado, los pacientes tenían que reunir los siguientes criterios de inclusión: ser mayores de 50 años, haber ingresado por IC descompensada según los criterios de la *European Society of Cardiology* (ESC)¹⁶, pudiendo

¿Qué sabemos?

La insuficiencia renal empeora la evolución de los pacientes con insuficiencia cardiaca, pero desconocemos su prevalencia entre los enfermos ingresados y su valor pronóstico.

¿Qué aporta este estudio?

Más de la mitad de los pacientes (60%) que ingresan en Medicina Interna con insuficiencia cardiaca presentan insuficiencia renal (MDRD <60 mL/min/1,73m²). La presencia de insuficiencia renal incrementa dos veces la mortalidad global por insuficiencia cardiaca.

Los editores

tratarse de un primer episodio de IC, descompensación de IC ya conocida, edema agudo de pulmón o shock cardiogénico y completar un período de seguimiento mínimo de tres meses. Se consideraron criterios de exclusión la IC debida a hipertensión pulmonar, la negación a participar en el estudio y el fallecimiento durante el ingreso índice.

Los pacientes fueron incluidos en el registro en el momento de ingresar por IC. El seguimiento consistió en un mínimo de dos visitas programadas a los tres y a los 12 meses. Se permitían visitas adicionales, siempre que fuera necesario y según precisara la situación clínica del paciente. En el momento de analizar los datos para el presente análisis un 28% de los pacientes incluidos en el Registro RICA han completado la visita anual. Se consideraron resultados principales los nuevos ingresos hospitalarios o el fallecimiento después del ingreso inicial por IC. Sin embargo, el reingreso durante el seguimiento no implicaba la salida del registro. Los datos fueron recogidos en la página web: <http://www.registrorica.org>, que contiene la base de datos, siendo preciso una contraseña para el acceso a la misma¹³. La confidencialidad está garantizada ya que ningún dato personal fue almacenado, excepto la fecha de nacimiento y las iniciales del nombre para evitar la duplicación de datos.

Variables de estudio

El registro incluyó datos sociodemográficos, antecedentes clínicos, comorbilidades (índice de Charlson)¹⁷, el estado funcional para las actividades básicas de la vida diaria, (índice de Barthel)¹⁸ previo a la descompensación que motivó el ingreso (rango: 0-100), datos clínicos (presión arterial, frecuencia cardiaca, peso y altura), complicaciones durante el ingreso y tratamiento prescrito al alta de hospitalización. Con respecto a la severidad de la IC se valoró la clase funcional previa al ingreso índice (escala de *New York Heart Association* [NYHA]), objetivando la fracción de eyección de ventrículo izquierdo mediante ecocardiograma, el índice cardiaco mediante placa de tórax y realizando electrocardiograma. Las variables bioquímicas corresponden a la primera determinación analítica al ingresar en el hospital e incluyeron la función renal, perfiles lipídico y glucídico, ácido úrico, troponina y péptidos natriuréticos cuando estaban disponibles. El filtrado glomerular renal estimado (FGe) se calculó utilizando la ecuación

Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), cuya fórmula es: $FGe \text{ (mL/min por } 1,73 \text{ m}^2) = 186,3 \times (\text{creatinina serica})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (1,212 \text{ si raza negra}) \times (0,742 \text{ si sexo femenino})$. La función renal se estratificó en función de los valores del FGe basado en los criterios de la *National Kidney Foundation* a través de las guías K/DOQI (*Kidney Disease Outcome Quality Initiative guidelines*)¹⁰. Debido al número escaso de pacientes, aquellos cuyo FGe era menor de 30 mL/min por 1,73 m² (estadios 4 y 5) se analizaron de manera conjunta, al igual que aquellos con FGe mayor de 60 mL/min por 1,73 m² (estadios 1 y 2). Se definió disfunción renal cuando el FGe era menor de 60 mL/min por 1,73 m² y disfunción renal severa cuando el FGe era menor de 30 mL/min por 1,73 m².

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra obtenida, utilizando media y desviación estándar y mediana y rango intercuartílico para variables cuantitativas y porcentajes para variables categóricas. Las pruebas de Chi-cuadrado y de Anova se utilizaron para comparar variables categóricas y cuantitativas, respectivamente. Para identificar variables independientes asociadas con la función renal al inicio del seguimiento se realizó un análisis uni y multivariante de regresión lineal con el FGe como variable dependiente. Para valorar la relación entre el FGe y la terapia farmacológica prescrita se seleccionó el grupo de pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) menor del 45%, ya que las guías clínicas farmacológicas actualmente en uso restringen sus indicaciones exclusivamente a este grupo de pacientes. Se evaluó en este subgrupo de pacientes la prescripción de fármacos betabloqueantes, antialdosterónicos, bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona y anticoagulantes en caso de fibrilación auricular. Se identificaron los pacientes que tenían indicación de terapia con dichos fármacos según las recomendaciones de las guías de la *European Society of Cardiology* (ESC)¹⁶ y se excluyeron aquellos pacientes con contraindicaciones para la prescripción farmacológica, a saber: cifras de potasio sérico mayor de 5 mEq/L o creatinina >2,5 mg/dL para antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II) o inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA); asma, bloqueo auriculoventricular o bradicardia sinusal para betabloqueantes y potasio mayor de 5 mEq/L o creatinina >2,5 mg/dL para espironolactona. Se realizaron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para observar diferencias pronósticas en mortalidad por todas las causas entre los grupos y un análisis uni y multivariante de riesgos proporcionales de regresión de Cox. El nivel de significación estadística se estableció en $p < 0,05$. Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS (versión 18.0. SPSS Inc. Chicago. IL, EE.UU.).

Resultados

En la [tabla 1](#) se muestran las características basales de la población estudiada. Se incluyeron un total de 714 pacientes. La mediana en la edad era de 79 años (percentil 75 = 84 años y percentil 25 = 72 años), existiendo un predominio de

Tabla 1 Características basales de la muestra

	Total n = 714	Grado de filtrado glomerular (mL/min/1,73 m ²) al ingreso			Valor de p
		< 30 mL/min/1,73m ² (n = 80) 11,2%	30-60 mL/min/1,73 m ² (n = 345) 48,3%	> 60 mL/min/1,73 m ² (n = 289) 40,5%	
<i>Edad, años (media ± DS)</i>	77,3 (8,7)	80,6 (7,3)	78,3 (7,9)	75,2 (9,6)	< 0,01
<i>Sexo N, (%)</i>	Mujeres 387 (54,2%) Varones 327 (45,8%)	50 (62,5%) 30 (37,5%)	208 (60,3%) 137 (39,7%)	129 (44,6%) 160 (55,4%)	< 0,01
<i>IMC (media ± DS)</i>	28,9 (5,6)	28,7 (5,6)	28,9 (5,8)	28,9 (5,8)	0,956
<i>NYHA I</i>	58 (8,1%)	2 (2,5%)	28 (8,1%)	28 (9,7%)	< 0,01
<i>NYHA II</i>	345 (48,3%)	32 (40,0%)	157 (45,5%)	156 (54,0%)	
<i>NYHA III</i>	274 (38,4%)	40 (50,0%)	143 (41,4%)	91 (31,5%)	
<i>NYHA IV</i>	37 (5,2%)	6 (7,5%)	17 (4,9%)	14 (4,8%)	
<i>Etiología de la IC</i>					
C, isquémica	202 (28,3%)	29 (36,3%)	94 (27,2%)	79 (27,3%)	0,055
C, hipertensiva	280 (39,2%)	25 (31,3%)	146 (42,3%)	109 (37,7%)	
Valvulopatía	133 (18,6%)	16 (20,0%)	62 (18,0%)	55 (19,0%)	
Otras	99 (13,9%)	10 (12,5%)	43 (12,5%)	46 (15,9%)	
<i>DM N (%)</i>	300 (42,0%)	37 (46,3%)	163 (47,2%)	100 (34,6%)	< 0,01
<i>HTA N (%)</i>	598 (83,8%)	74 (92,5%)	304 (88,1%)	220 (76,1%)	< 0,01
<i>FEVI < 45% N (%)</i>	252 (35,29%)	23(42,3%)	126 (43,6%)	103 (42,7%)	0,961
<i>Análítica (media ± DS)</i>					
Hb	12,2 (2,1)	10,98 (1,98)	12,02 (2,07)	12,8 (1,9)	< 0,01
Cr	1,3 (0,7)	2,6 (1,1)	1,37 (0,29)	0,91 (0,17)	< 0,01
K	4,3 (0,2)	4,6 (0,75)	4,4 (0,6)	4,1 (0,49)	< 0,01
Na	138,8 (4,5)	137,7 (4,7)	138,9 (4,6)	139,1 (4,3)	< 0,05
<i>Tratamiento al alta</i>					
<i>Diuréticos de ASA</i>	609 (88,6%)	63 (84,0%)	307 (92,5%)	239 (85,4%)	0,293
<i>Betabloqueantes</i>	391 (56,9%)	44 (58,7%)	194 (58,4%)	153 (54,6%)	0,366
<i>IECA</i>	374 (54,4%)	32 (42,7%)	183 (55,1%)	159 (56,8%)	0,071
<i>ARA II</i>	248 (36,1%)	25 (33,3%)	130 (39,2%)	93 (33,2%)	0,466
<i>D. antialdosterónicos</i>	209 (30,4%)	18 (24%)	93 (28,0%)	98 (35,0%)	0,025

ARA II: antagonistas receptores aldosterona; Cr: creatinina; DM: diabetes mellitus; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; Hb: hemoglobina; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima de angiotensina; IMC: índice de masa corporal; K: potasio; Na: sodio; NYHA: New York Heart Association previa al ingreso índice. El valor de la p hace referencia a la diferencia de tendencia lineal entre grupos estratificados por función renal.

Tabla 2 Modelo de Regresión lineal con la variable dependiente filtrado glomerular renal estimado (FGe)

Variabes	Beta	T	p
Edad	-0,173	-4,719	< 0,001
New York Heart Association	-0,090	-2,496	< 0,001
Historia de hipertensión arterial	-0,148	-4,101	0,013
Hemoglobina	0,215	5,932	< 0,001
Potasio	-0,204	-5,719	< 0,001
Antialdosterónicos	-0,204	-3,091	< 0,01

Solo se han introducido en la tabla las variables significativas. Variables incluidas en el modelo: edad, sexo, diabetes mellitus, New York Heart Association, historia de hipertensión arterial, enfermedad vascular (ictus o enfermedad arterial periférica), hemoglobina, sodio, potasio, diuréticos de ASA, antialdosterónicos, dosis inicial de diuréticos de ASA, tratamiento con IECA o ARA II e IMC.

mujeres (54,2%), y siendo la cardiopatía hipertensiva la etiología predominante de la IC (39,2%). Hay un predominio de pacientes 462 (64,7%), con FEVI > 45% ($p < 0,01$). En los pacientes con FEVI < 45% la FEVI media era de $31,5 \pm 7,4\%$. La media de NT-pro BNP en pacientes con FEVI < 45% era de 550 ± 136 pg/ml y en los pacientes con FEVI > 45% de 225 ± 318 pg/ml ($p < 0,01$). El FGe medio era $56,85 \pm 23,05$ mL/min por $1,73 \text{ m}^2$ y 425 (59,5%) pacientes tenían insuficiencia renal. La función renal empeoraba con la edad y la clase funcional de la NYHA. Un 38,2% de los pacientes presentaban una IC *de novo* en el momento del ingreso, pero solo un 25% de los pacientes con FGe < 30 mL/min/ $1,73 \text{ m}^2$ correspondían a este grupo ($p < 0,001$). En los enfermos con FGe < 30 mL/min/ $1,73 \text{ m}^2$ apreciamos una significativa menor prescripción de fármacos antialdosterónicos en comparación con los pacientes con FGe > 30 mL/min/ $1,73 \text{ m}^2$ ($p = 0,025$). El FGe al inicio del estudio estaba asociado de manera significativa e independiente con la edad, la clase funcional de NYHA, cifras de hemoglobina, historia de hipertensión arterial, cifras de potasio y terapia con antialdosterónicos (tabla 2).

En los 199 (27,8%) pacientes que han acabado un año de seguimiento la tasa de FGe no se ha modificado de manera significativa: $57,9 \pm 23,03$ mL/min por $1,73 \text{ m}^2$ al inicio del estudio y $56,9 \pm 21,91$ mL/min por $1,73 \text{ m}^2$ al año de seguimiento ($p = 0,43$), aunque 67 pacientes (33,6%) presentaron una pérdida de al menos el 10% del FGe.

Al evaluar el grupo de pacientes con FEVI menor del 45% se aprecia como de nuevo hay una menor prescripción de fármacos antialdosterónicos en grados avanzados de disfunción renal ($p = 0,008$) y una tendencia no significativa a la prescripción de triple terapia con betabloqueantes, bloqueo del eje renina-angiotensina-aldosterona y espironolactona (tabla 3).

La mediana de seguimiento fue de 80 días (percentil 25 = 30 días y percentil 75 = 181 días). La mortalidad se asoció de manera significativa con el FGe (Log-rank test 12,647; $p < 0,01$) (fig. 1). El análisis de regresión de Cox identificó después de corregir por otras variables asociadas a la mortalidad en el modelo univariado, como la disfunción renal, un índice basal de Barthel menor de 70, anemia (hemoglobina menor de 12 g/dL en mujeres o menor de 13 g/dL en varones), cifras de sodio menores de 135 mEq/L y los peores grados funcionales de la NYHA se asociaron de manera significativa a un incremento en la mortalidad global (tabla 4).

Discusión

En el presente estudio, confirmamos que la insuficiencia renal tiene una elevada prevalencia y es determinante en el pronóstico de la IC. Las características de nuestra serie reflejan la realidad de la IC en los Servicios de Medicina

Tabla 3 Tratamientos prescritos en pacientes con FEVI < 45% estratificados según filtrado glomerular renal estimado

Tratamientos N (%)	Pacientes N = 252	Grado de filtrado glomerular (mL/min/ $1,73 \text{ m}^2$) al ingreso			p
		< 30 mL/min/ $1,73 \text{ m}^2$ N = 23	30-60 mL/min/ $1,73 \text{ m}^2$ N = 126	> 60 mL/min/ $1,73 \text{ m}^2$ N = 103	
Betabloqueantes	159/236 (67,4%)	17/27 (63,0%)	77/112 (68,8%)	65/97 (67,0%)	0,843
IECA o ARA II	181/206 (87,9%)	10/10 (100%)	86/99 (86,9%)	85/97 (87,6%)	0,478
Antialdosterónicos	40/96 (41,7%)	2/7 (28,6%)	16/50 (32%)	22/39 (56,4%)	0,008
Anticoagulación si FA	77/111 (69,4%)	13/15 (86,7%)	38/53 (71,7%)	26/43 (60,5%)	0,007
BB + IECA/ARA II + antialdosterónicos	66/264 (25%)	5/28 (17,9%)	26/124 (21%)	35/112 (31,3%)	0,051

Datos presentados como total de pacientes tratados/total de pacientes elegibles (%). Los pacientes elegibles son aquellos que no presentan contraindicaciones y que están indicados según las guías clínicas de la SEC/SEH.

ARA II: antagonistas del receptor de angiotensina II; FA: fibrilación auricular; IECA: inhibidores de enzima convertidora de angiotensina. El valor de la p representa el valor de la tendencia lineal.

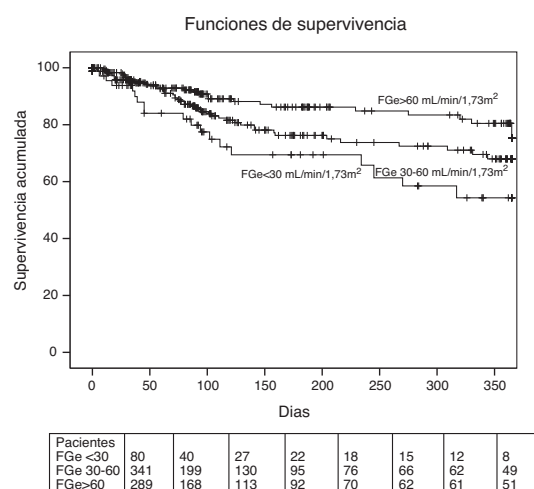


Figura 1 Supervivencia en función del filtrado glomerular estimado (FGe) utilizando la fórmula *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) expresado en mL/min/1,73 m²; Log-rank test: 12,647, p < 0,01.

Interna, predominando el origen hipertensivo, las mujeres y la FEVI conservada¹⁹. Por ello, describir el papel de la insuficiencia renal en el pronóstico de nuestros pacientes tiene un interés especial, ya que la mayoría de los registros muestran pacientes con predominio de cardiopatía isquémica, varones y FEVI deprimida^{20,21}.

Algo más de la mitad de nuestros pacientes tienen un FGe menor de 60 mL/min por 1,73 m² y un 11% presenta FGe menor de 30 mL/min por 1,73 m².

Estos datos coinciden con los de otros estudios de pacientes hospitalizados por IC^{7,22}. El metaanálisis de Smith et al. incluye pacientes con IC hospitalizados o ambulatorios, donde el 63% tienen disfunción renal, siendo moderada-severa en el 29%²³. Waldum et al.⁵ describieron una muestra de 3.605 pacientes con IC atendidos en unidades ambulatorias de IC donde la prevalencia de la insuficiencia renal era del 40% y un 5,5% presentaban FGe < de 30 mL/min por 1,73 m², justificando esta menor incidencia de insuficiencia renal severa

por el hecho de que esos pacientes eran preferiblemente atendidos en clínicas ambulatorias específicas de insuficiencia renal.

Los pacientes de mayor edad, peores grados funcionales según la clase de la NYHA, cifras de hemoglobina más bajas, historia de hipertensión arterial, cifras de potasio elevadas y terapia con antialdosterónicos estaban asociadas con un mayor deterioro de la función renal al inicio del estudio, lo cual es concordante con estudios previos, a pesar de que todos ellos se limitan a evaluar pacientes con IC sistólica^{4,5}.

Hay varias causas identificadas como responsables del mal pronóstico de la disfunción renal en la IC^{24,25}. Especial interés tiene la anemia, tanto por su elevada prevalencia como por su condicionante pronóstico, como ha sido reflejado en estudios previos^{26,27}. La anemia posee efectos deletéreos sobre la función cardíaca en relación con un déficit de eritropoyetina, ya que la activación del receptor de ésta en el miocardio puede proteger la apoptosis, fibrosis e inflamación. El tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis en pacientes con IC, enfermedad renal crónica y anemia, mejora la función cardíaca, reduce el tamaño del ventrículo izquierdo y comporta un descenso de los niveles séricos de BNP^{28,29}.

Entre otras causas figuran factores coexistentes en ambas afecciones, el menor uso de fármacos eficaces en la reducción de mortalidad de la IC en pacientes con insuficiencia renal y un manejo inadecuado de la sobrecarga de volumen. Esto último se debe en parte a una eficacia subóptima de los fármacos diuréticos y en parte por miedo a una potencial toxicidad de dichos fármacos cuando se prescriben a pacientes con insuficiencia renal. Nuestro estudio refleja unas tasas de prescripciones farmacológicas similares a estudios previos. Actualmente, solo existen recomendaciones farmacológicas para los pacientes con disfunción sistólica. En estos pacientes la prescripción de betabloqueantes es de un 67,4%, de antagonistas de la aldosterona un 41,7% y de IECA/ARA II un 88%. Estas cifras de prescripción son algo mayores que cuando se analiza la prescripción farmacológica del grupo completo con independencia de la FEVI.

Tanto en la cohorte global como en los pacientes con FEVI < 45% se observa una menor prescripción de fármacos antialdosterónicos en grados avanzados de insuficiencia renal. Los fármacos antialdosterónicos tienen probada eficacia en la IC, no obstante el riesgo de efectos secundarios

Tabla 4 Análisis uni y multivariante de riesgos proporcionales de regresión de Cox

Variable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
	RR (IC del 95%)	p	RR (IC del 95%)	p
Índice de Barthel < 70 puntos	2,41 (1,48-3,88)	< 0,001	2,44 (1,57-3,78)	0,001
Na+ < 135 mEq/L	2,05 (1,28-3,27)	0,003	2,20 (1,38-3,49)	0,001
Anemia	1,58 (0,97-2,56)	0,066	1,74 (1,09-2,79)	0,021
Clase funcional NYHA II	7,22 (0,97-53,90)	0,054	6,93 (0,94-50,89)	0,057
Clase funcional NYHA III	13,52 (1,84-99,46)	0,011	12,35 (1,70-89,81)	0,013
Clase funcional NYHA IV	23,01 (2,72-194,58)	0,004	21,09 (2,51-177,21)	0,005
FGR 30-60 mL/min	1,32 (0,82-2,15)	0,255	1,73 (1,04-2,77)	0,033
FGR < 30 mL/min	2,09 (1,11-3,93)	0,022	2,05 (1,13-3,71)	0,018

Anemia: cifras de hemoglobina menores de 12 g/dL en mujeres y menores de 13 g/dL en varones; FGR: filtrado glomerular renal; IC: intervalo de confianza; Na+: sodio; NYHA: New York Heart Association; p: significación estadística; RR: riesgo relativo.

influye en que en deterioros más marcados de la función renal se tiendan a prescribir menos, tal y como queda reflejado en nuestro análisis. Sin embargo, otros estudios no han llegado a estas conclusiones. Heiwood et al.¹² analizan si la insuficiencia renal condiciona la adherencia a las guías clínicas de prescripción farmacológica, concluyendo que únicamente los IECA/ARA II se prescribían menos en grados más deteriorados de función renal. Otro estudio con un objetivo similar fue el GWTG-HF³⁰, el cual puso de manifiesto como en los pacientes con deterioro de la función renal se prescribían menos betabloqueantes, menos anti-coagulantes en caso de presentar fibrilación auricular y se recurría en menor medida a la terapia de resincronización.

Si los fármacos utilizados en la IC son titulados adecuadamente, pueden ser administrados con seguridad en pacientes con insuficiencia renal, con beneficios similares a la población general. En este sentido, al iniciar la terapia con IECA, se ha observado un incremento en la creatinina de hasta un 30% que se estabiliza en un periodo de dos meses y que se asocia a nefroprotección a largo plazo³¹. Ello significa que en la práctica clínica tanto IECA como ARA II pueden ser utilizados con seguridad en pacientes con insuficiencia renal crónica, teniendo especial cuidado de que el nivel de creatinina no supere esos límites y el potasio no sobrepase la cifra de 5,6 mEq/L.

Hay varios factores que limitan los resultados de nuestro estudio. En el

momento de analizar los datos, únicamente un 28% de los pacientes incluidos en el Registro RICA habían completado la visita anual, por lo que no se ha podido evaluar qué factores pueden haber influido en modificaciones de la función renal a lo largo de ese tiempo. Hay también que tener en cuenta, que el análisis de los pacientes con FEVI deprimida está muy limitado por el bajo número de pacientes con FG < 30. En tercer lugar resaltamos el hecho de que los pacientes que fallecieron durante el ingreso no fueron incluidos en el Registro RICA, lo cual probablemente infravalore la prevalencia de la insuficiencia renal. Sin embargo, los otros objetivos del estudio, en relación a la identificación de factores influyentes en el deterioro renal y la evaluación del pronóstico a medio-largo plazo, no se ven condicionados por este sesgo. Por último, aunque la fórmula MDRD ha sido recomendada para estimar la función renal, no ha sido validada para pacientes con IC, y puede que no sea tan fiable como la medición directa del filtrado glomerular.

En conclusión, podemos decir que la insuficiencia renal en pacientes con IC presenta una elevada prevalencia, condicionando un peor pronóstico en la evolución de estos pacientes en términos de mortalidad global y que el hecho de presentar disfunción renal no parece condicionar en gran medida la prescripción farmacológica específica para pacientes con IC y fracción de eyección deprimida recomendada en las actuales guías clínicas.

Financiación

Este proyecto ha sido posible gracias a una beca educacional sin restricciones de los Laboratorios Menarini.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A todos los investigadores del Registro RICA. Nuestro agradecimiento al Centro Coordinador del registro RICA «S&H Medical Science Service» por su labor de monitorización, apoyo logístico y administrativo. Los resultados de este trabajo fueron presentados, en parte, en el XXXI Congreso de la SEMI, noviembre 2010, Oviedo. Abstract IC-33.

Apéndice.

Miembros del Grupo Registro Nacional de Insuficiencia Cardíaca (RICA): O. Aramburu, J.C. Arévalo, A. Armengou, M. Camafort, F.J. Carrasco, M. Carrera, J. Casado, L.M. Ceresuela, D. Chivite, A. Conde, J. Díez, F. Formiga, A. González, J. Grau, L. Manzano, H. Mendoza, M. Montero, A. Muela, J.I. Pérez, J. Recio, J.M. Romero, C. Sánchez, J.C. Trullàs y A. Urrutia.

Bibliografía

- Rodríguez-Artalejo F, Banegas JR, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:163-70.
- Anguita Sánchez M, Crespo Leiro MG, de Teresa Galván E, Jiménez Navarro M, Alonso-Pulpón L, Muñiz García J. En representación de los investigadores del estudio PRICE: prevalencia de la insuficiencia cardíaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1041-9.
- Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure. The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2004;25:1614-9.
- De Silva R, Nikitin NP, Witte KK, Rigby AS, Goode K, Bhandari S, et al. Incidence of renal dysfunction over 6 months in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction: contributing factors and relationship to prognosis. *Eur Heart J*. 2006;27:569-81.
- Waldum B, Westheim A, Sándwich L, Flones B, Grundtvig M, Gullestad L, et al. Renal function in outpatients with chronic heart failure. *J Card Fail*. 2010;16:374-80.
- Cohen N, Gorelik O, Moznino-Sarafian D, Alon I, Tourovski Y, Weissgarten J, et al. Renal dysfunction in congestive heart failure, pathophysiological and prognostic significance. *Clin Nephrol*. 2004;61:177-84.
- McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation*. 2004;109:1004-9.
- Fonarow GC, Heywood JT. The confounding issue of comorbid renal insufficiency. *Am J Med*. 2006;119:S17-25.
- Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation*. 2007;116:85-97.
- De Santo NG, Cirillo M, Perna A, Pollastro RM, Frangiosa A, Di SE, et al. The kidney in heart failure. *Semin Nephrol*. 2005;25:404-7.
- Berger AK, Duval S, Manske C, Vázquez G, Barber C, Miller L, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with congestive heart failure and chronic kidney disease. *Am Heart J*. 2007;153:1064-73.
- Heywood J, Fonarow G, Yancy C, Albert N, Curtis A, Stough W, et al. Influence of renal function on the use of

- guideline-recommended therapies for patients with heart failure. *J Cardiol*. 2010;105:1140-6.
13. Puchades R, Rodríguez F, Gabriel R, Suárez C. Prevalencia de insuficiencia renal en ancianos. *Rev Clin Esp*. 2011;211:221-2.
 14. Registro de Insuficiencia Cardíaca (RICA) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)[consultado 7 Diciembre 2010]. Disponible en: <http://www.registrorica.org/>
 15. Pérez-Calvo JI, Montero-Pérez-Barquero M, Camafort-Babkowski M, Conthe-Gutiérrez P, Formiga F, Aramburu-Bodas O, et al., the RICA investigators. Influence of admission blood pressure on mortality in patients with acute decompensated heart failure. *QJM*. 2010, doi:10.1093/qjmed/hcq202.
 16. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task Force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2001;22:1527-60.
 17. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:378-83.
 18. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. A simple index of independence useful in scoring improvement in the rehabilitation of the chronically ill. *Md State Med J*. 1965;14:61-5.
 19. Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). La insuficiencia cardíaca en los Servicios de Medicina Interna. *Med Clin (Barc)*. 2002;118:605-10.
 20. Adams Jr KF, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al., ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2005;149:209-16.
 21. Drechsler K, Dietz R, Klein H, Wollert K, Storp D, Molling J, et al. Euro heart failure survey. *Medicine*. 2005;94:510-5.
 22. Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH, Norris CM, Tonelli M, Ghali WA, et al. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1587-92.
 23. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1987-96.
 24. Fonarow GC, Adams Jr KF, Abraham WT. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA*. 2005;293:572-80.
 25. Cowie MR, Komajda M, Murray-Thomas T, Underwood J, Ticho B. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the Prospective Outcomes Study in Heart failure (POSH). *Eur Heart J*. 2006;27:1216-22.
 26. Grau Amorós J, Formiga F, Jordana Comajuncosa R, Urrutia A, Arias Jiménez JL, Salvador Mínguez JP. Etiología y tratamiento de la anemia en la insuficiencia cardíaca. Estudio GESAIC. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:447-53.
 27. Grau-Amorós J, Formiga F, Urrutia A. Anemia en la insuficiencia cardíaca crónica. *Rev Clin Esp*. 2011;211:354-9.
 28. Fu P, Arcasoy MO. Erythropoietin protects cardiac myocytes against anthracycline-induced apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;354:372-8.
 29. Palazzuoli A, Silverberg DS, Iovine F, Palazzuoli A, Silverberg DS, Calabrò A, et al. Effects of beta-erythropoietin treatment on left ventricular remodeling, systolic function, and B-type natriuretic peptide levels in patients with the cardiorenal anemia syndrome. *Am Heart J*. 2007;154:e9-15.
 30. Patel UD, Hernández AF, Liang L, Peterson ED, LaBresh KA, Yancy CW, et al. Quality of care and outcomes among patients with heart failure and chronic kidney disease: a get with the guidelines-heart failure program study. *Am Heart J*. 2008;156:674-81.
 31. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med*. 2000;160:685-93.



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Internal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejim

Original article

Clinical characteristics and prognostic influence of renal dysfunction in heart failure patients with preserved ejection fraction

Jesús Casado ^{a,*}, Manuel Montero ^b, Francesc Formiga ^c, Margarita Carrera ^d, Agustín Urrutia ^e, José Cárlos Arévalo ^f, Juan Ignacio Pérez-Calvo ^g, the RICA Investigators ¹^a Internal Medicine Service, Hospital Universitario del Henares, Madrid, Spain^b Internal Medicine Service, IMIBIC/Hospital Universitario Reina Sofía/Universidad de Córdoba, Spain^c Internal Medicine Service, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet del Llobregat, Barcelona, Spain^d Internal Medicine Service, Complejo Hospitalario de Soria, Spain^e Internal Medicine Service, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain^f Internal Medicine Service, Hospital Comarcal de Zafra, Badajoz, Spain^g Internal Medicine Service, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 24 March 2013

Received in revised form 4 June 2013

Accepted 7 June 2013

Available online 3 July 2013

Keywords:

Heart failure

Preserved ejection fraction

Renal dysfunction

Creatinine

Estimated glomerular filtration rate

Blood urea nitrogen

ABSTRACT

Background: Renal dysfunction is common in patients with heart failure (HF) and is associated with high mortality. This relationship is well established in HF and reduced ejection fraction (HFrEF), however, it is not fully understood in HF and preserved ejection fraction (HFPEF). The aim of this study was to determine the impact of renal dysfunction on all-cause mortality in HFPEF patients and to evaluate the clinical characteristics of patients that deteriorate renal function in the first year of follow-up.

Methods: We evaluated the patients with HFPEF included in the RICA registry. This is a multi-center and prospective cohort study that includes patients admitted for decompensated HF. Estimated glomerular filtration rate (eGFR), blood urea nitrogen (BUN) and plasma creatinine concentrations were used for renal function assessment at admission and after one year of follow up.

Results: A total of 455 patients (mean age 78 ± 8.1 years; 62% women) were included, of whom 265 (58.2%) had $eGFR < 60$ mL/min/1.73 m². After adjustment for covariates, only lower admission eGFR remained significantly predictive of all-cause mortality (HR 2.97; 95% CI 1.59–5.53). After one year of follow-up 16.6% of patients deteriorated at least 25% of eGFR. These patients were more likely to be diabetic (54.5% vs 42.6%; $p = 0.039$) and had a higher rate of prescription of mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) agents (47% vs 23.3%; $p < 0.001$).

Conclusion: Renal dysfunction is frequently associated with HFPEF. eGFR below normal is strongly associated with mortality. Further decline of renal function is frequent especially among diabetic and patients treated with MRA agents.

© 2013 European Federation of Internal Medicine. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Heart failure (HF) is the leading cause of hospital admissions among patients older than 65 years of age, both in Europe and the United States [1,2]. Despite adequate treatment, HF is a progressive and fatal disorder with high mortality and hospital readmission rates [3].

Heart failure with preserved ejection fraction (HFPEF) accounts for 50% of all patients diagnosed with HF [4,5]. Its prevalence is

even higher in Internal Medicine units [6]. HFPEF especially affects elderly patients and is associated with a number of comorbidities, including impaired renal function, which is associated with a less favorable prognosis [7–13]. Nevertheless, most studies have only assessed this relationship in patients with systolic dysfunction, whereas there is less scientific information among HFPEF patients. Prior studies have mainly assessed renal function by evaluating either plasma creatinine concentrations, or estimated glomerular filtration rate (eGFR), or blood urea nitrogen (BUN). Each of these have been shown to be useful markers in determining the prognosis of HF [7–15], however, no prospective studies have evaluated prognostic information yielded by their combination in HFPEF patients.

Our study aimed primarily to assess the impact of renal dysfunction on all-cause mortality in a cohort of patients with HFPEF admitted with acute decompensated HF. Additionally, we sought to evaluate which of the current parameters of estimating renal function had better prognostic

* Corresponding author at: Internal Medicine Service, Hospital del Henares, Avda. Marie Curie s/n, 28822 Madrid, Spain. Tel.: +34 91 1912000; fax: +34 91 1912284.

E-mail address: jmanuel.casado@salud.madrid.org (J. Casado).

¹ The RICA Investigators are listed in the Appendix.

Author's personal copy

678

J. Casado et al. / European Journal of Internal Medicine 24 (2013) 677–683

performance and to evaluate the rate of renal function decline and the clinical characteristics of patients that deteriorate renal function during the first year of follow-up.

2. Methods

2.1. Patient

Patient data were collected from the Spanish National Registry on Heart Failure (RICA), supported by the Spanish Working Group of Heart Failure of the Spanish Society of Internal Medicine, that is a multicenter, prospective, cohort study, whose characteristics have been described elsewhere [16,17]. This registry includes data from 52 Spanish hospitals. The investigation conformed with the principles outlined in the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Hospital Universitario “Reina Sofía”, Córdoba, Spain. All patients, consecutively admitted to the Internal Medicine units with acute decompensated HF, and cared for by physicians enrolled in the registry, were included in the study. In addition to giving their written informed consent, patients were required to fulfill the following: admission due to HF according to the criteria of the European Society of Cardiology (ESC) [18], presenting with a first episode of HF, or decompensation of an already known, chronic HF. Exclusion criteria were HF due to pulmonary hypertension and unwillingness to participate in the study. For the present study purposes, only patients with an ejection fraction (EF) higher than 45% were included. This EF has been used previously to define HFPEF [19,20].

Follow-up consisted of two visits scheduled at 3 months and one year. Death after admission index was considered primary end-points.

2.2. Study variables

The registry included socio-demographic information, previous medical histories, comorbidity (Charlson index) [21], basal functional status for basic activities of daily living (Barthel index) [22], clinical information (blood pressure, heart rate, weight, and height), laboratory evaluation, complications during hospitalization, and prescriptions at discharge. With regard to HF severity, it included functional class [New York Heart Association (NYHA) scale], 2D echocardiography, chest X-ray and ECG. Basic biochemical variables obtained at the time of hospital admission, included kidney function, lipid and glucose profile, uric acid, troponin and natriuretic peptides. Anemia was defined using the World Health Organization criteria: hemoglobin <12 g/dL in women and <13 g/dL in men.

2.3. Assessment of renal function

The eGFR was calculated using the abbreviated Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation, whose formula is: $\text{eGFR (mL/min/1.73 m}^2) = 186.3 \times (\text{serum creatinine})^{-1.154} \times (\text{age})^{-0.203} \times (1.212 \text{ if black race}) \times (0.742 \text{ if female})$. Renal function was then stratified according to the eGFR values, based on the criteria of the National Kidney Foundation [23]. Given the small number of patients, those with an eGFR lower than 30 mL/min/1.73 m² (stages 4 and 5) were assessed as a whole, as well as those with an eGFR greater than 60 mL/min/1.73 m² (stages 1 and 2). Creatinine levels were described according to the

Table 1

Baseline patient characteristics of the overall cohort, focused on the renal function evaluated by estimated glomerular filtration rate at the time of entering the study.

	N = 455	Estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m ²) on admission			P-value
		<30 mL/min/1.73 m ² N = 55 (12%)	30–60 mL/min/1.73 m ² N = 210 (46.2%)	>60 mL/min/1.73 m ² N = 190 (41.8%)	
Age, years (mean \pm SD)	78.3 \pm 8.1	81.3 \pm 7.2	79.6 \pm 7.3	76.0 \pm 8.4	<0.001
Sex, women, n (%)	284 (62.4)	41 (74.5)	149 (71.0)	94 (49.5)	<0.001
BMI (kg/m ²) (mean \pm SD)	29.5 \pm 5.7	29.3 \pm 4.8	29.7 \pm 5.9	29.4 \pm 5.5	0.854
NYHA, n (%)					
NYHA I	37 (8.1)	3 (5.5)	15 (7.1)	19 (10.0)	<0.001
NYHA II	220 (48.4)	13 (23.6)	96 (45.7)	111 (58.4)	
NYHA III	177 (38.9)	32 (58.2)	89 (42.4)	56 (29.5)	
NYHA IV	21 (4.6)	7 (12)	10 (4.8)	4 (2.1)	
Etiology of HF, n					
Ischemic	71 (15.6)	12 (21.8)	30 (14.3)	29 (15.3)	0.385
Hypertensive	225 (49.5)	24 (43.6)	110 (52.4)	91 (40.3)	0.438
Valvular	101 (22.2)	12 (21.8)	48 (22.9)	41 (21.6)	0.951
Other	58 (12.7)	30 (54.5)	22 (10.5)	29 (15.3)	0.013
History of diabetes, n (%)	197 (43.3)	30 (54.5)	101 (48.1)	66 (34.7)	0.005
History of hypertension, n (%)	394 (86.6)	50 (90.9)	190 (90.5)	154 (81.1)	0.013
LVEF (mean \pm SD)	60.9 \pm 8.2	64.2 \pm 8.5	60.7 \pm 7.8	61.2 \pm 8.6	0.810
Laboratory findings (mean \pm SD)					
Hemoglobin (mg/dL)	12.1 \pm 2.0	10.8 \pm 2.0	11.9 \pm 2.1	12.1 \pm 2.0	<0.001
Creatinine (mg/dL)	1.3 \pm 0.6	2.5 \pm 0.7	1.3 \pm 0.3	0.9 \pm 0.2	<0.001
Potassium (mEq/L)	4.3 \pm 0.6	4.5 \pm 0.7	4.4 \pm 0.5	4.1 \pm 0.5	<0.001
Sodium (mEq/L)	138.8 \pm 4.6	138.2 \pm 4.8	138.9 \pm 4.7	138.9 \pm 4.5	0.600
BUN (mg/dL)	31.2 \pm 15.8	53.1 \pm 21.8	32.5 \pm 12.9	23.4 \pm 8.6	<0.001
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	57.8 \pm 25.1	22.7 \pm 4.8	45.8 \pm 8.0	81.3 \pm 19.2	<0.001
BNP (pg/mL)	810 \pm 745	1012 \pm 337	841 \pm 146	465 \pm 82	0.064
NT-ProBNP (pg/mL)	4869 \pm 5500	9020 \pm 7061	4290 \pm 3816	4007 \pm 5810	0.001
Medications at discharge, n (%)					
Loop diuretics	410 (90.1)	50 (90.9)	198 (94.3)	162 (85.3)	0.105
Beta-blocking agents	244 (53.6)	28 (50.9)	113 (46.3)	103 (42.2)	0.908
ACE inhibitors	213 (46.8)	24 (43.6)	92 (43.8)	97 (51.1)	0.308
ARBs	188 (41.3)	17 (30.9)	98 (46.7)	73 (38.4)	0.061
Aldosterone antagonists	122 (26.8)	12 (21.8)	54 (25.7)	56 (29.5)	0.469

BMI: body-mass index; NYHA: Basal New York Heart Association; LVEF: left-ventricle ejection fraction; BUN: blood urea nitrogen; eGFR: Estimated glomerular filtration rate; ACE: angiotensin-converting enzyme; ARBs: angiotensin receptor blockers.

Table 2
Linear regression model with the dependent variable baseline estimated glomerular filtration rate (eGFR).

Variables	Beta	T	P-value
Age	−0.194	−4.393	0.000
Potassium	−0.164	−3.739	0.000
Hemoglobin	0.191	4.287	0.000
History of hypertension	−0.135	−3.075	0.002
NYHA	−0.138	−3.103	0.002
Aldosterone antagonists	0.132	2.989	0.003
Sex (women)	−0.113	−2.560	0.011

N = 455; $R^2 = 0.217$; $p < 0.001$. Only statistically significant variables in the model sample were reported in this table. Other variables included in the sample model included: age, sex, history of diabetes mellitus, NYHA (New York Heart Association), history of hypertension, vascular disease (ictus or peripheral artery disease), hemoglobin, sodium, potassium, loop diuretics, aldosterone antagonists, treatment with ACEI/ARB and body-mass index.

following four quartiles: 1st quartile: ≤ 0.90 mg/dL; 2nd quartile: 0.91–1.10 mg/dL; 3rd quartile: 1.11–1.50 mg/dL; 4th quartile: ≥ 1.51 mg/dL. BUN levels were described according to the following four quartiles: 1st quartile: ≤ 21.15 mg/dL; 2nd quartile: 21.16–31.16 mg/dL; 3rd quartile: 31.17–33.37 mg/dL; 4th quartile: ≥ 33.38 mg/dL.

After one-year follow-up, patients with a decrease of at least 25% in eGFR, were considered to have progression of renal function [11,24].

2.4. Statistical analysis

A descriptive analysis of the obtained sample was conducted. Results are shown as means and standard deviation for quantitative variables and percentages for categorical variables. Continuous variables

were tested for normal distribution using Kolmogorov–Smirnov test. Chi-squared tests and analysis of variance (ANOVA) were implemented to compare the categorical and quantitative variables respectively. Blood urea nitrogen and creatinine values were presented in quartiles [11,15]. To identify independent associated variables of renal function at baseline, a multivariate linear regression model was constructed, with eGFR as the dependent variable. Kaplan–Meier survival curves were created to observe prognostic differences in terms of mortality among groups. Univariate and multivariable analyses to evaluate hazard ratio (HR) between renal dysfunction and all-cause mortality were performed using Cox proportional hazards models. For multivariable analyses we adjusted for covariates selected a priori considered of potential prognostic impact and covariates associated with mortality on univariate analysis ($p < 0.10$). Tests were 2-sided and p-values < 0.05 were regarded as statistically significant. All statistical analyses were performed using SPSS 20.0 statistical software packages (SPSS, Inc., Chicago, Illinois).

3. Results

At the time of analysis there were 750 patients included in RICA registry, of whom 455 (62%) had HFPEF. Their baseline characteristics according to renal function at admission are shown in Table 1.

3.1. Baseline characteristics

The mean age was 78.3 years old ± 8.1 , with a higher proportion of women (62.4%). Hypertensive heart disease (49.5%) was the most frequent etiology. The mean eGFR at admission was 57.8 ± 25.1 mL/min/1.73 m². Two hundred and sixty five patients (58.2%) had eGFR < 60 mL/min/1.73 m². Older age and higher NYHA functional

Table 3
Baseline clinical characteristics of patients with and without $\geq 25\%$ decrease in eGFR at one-year follow up after discharge.

	N = 397	<25% decrease eGFR N = 331 (83.4%)	$\geq 25\%$ decrease eGFR N = 66 (16.6%)	P-value
Age, years (mean \pm SD)	77.9 \pm 8.2	77.9 \pm 8.1	78.1 \pm 7.3	0.857
Sex, women, n, (%)	249 (62.7)	208 (62.8)	41 (62.1)	1.00
BMI (kg/m ²) (mean \pm SD)	29.8 \pm 5.6	29.9 \pm 5.6	29.4 \pm 5.4	0.527
NYHA, n (%)				
NYHA I	32 (8.0)	26 (7.9)	6 (9.1)	0.296
NYHA II	201 (50.6)	171 (51.7)	30 (45.5)	
NYHA III	153 (38.5)	123 (37.2)	30 (45.5)	
NYHA IV	11 (2.7)	11 (3.3)	0 (0)	
Etiology of HF, n (%)				
Ischemic	64 (16.1)	53 (16.0)	11 (16.7)	0.856
Hypertensive	204 (51.4)	171 (51.7)	33 (50.0)	0.693
Valvular	79 (19.9)	62 (18.7)	17 (25.8)	0.236
Other	50 (12.6)	45 (13.6)	5 (7.6)	0.224
History of diabetes, n (%)	177 (44.6)	141 (42.6)	36 (54.5)	0.039
History of hypertension, n (%)	348 (87.7)	290 (87.6)	58 (87.9)	1.000
LVEF (mean \pm SD)	60.4 \pm 7.8	60.5 \pm 7.8	59.0 \pm 8.2	0.350
Laboratory findings (mean \pm SD)				
Hemoglobin (mg/dL)	12.2 \pm 2.0	12.2 \pm 2.1	11.9 \pm 1.5	0.305
Creatinine (mg/dL)	1.25 \pm 0.5	1.2 \pm 0.5	1.08 \pm 0.4	0.065
Potassium (mEq/L)	4.2 \pm 0.5	4.2 \pm 0.5	4.2 \pm 0.6	0.803
Sodium (mEq/L)	138.8 \pm 4.5	138.9 \pm 4.4	138.3 \pm 4.2	0.292
BUN (mg/dL)	30.5 \pm 15.1	31.0 \pm 15.0	28.0 \pm 14.6	0.146
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	58.7 \pm 24.3	56.3 \pm 22.2	70 \pm 30	0.070
BNP (pg/mL)	864 \pm 823	864 \pm 839	854 \pm 692	0.981
NT proBNP (pg/mL)	4421 \pm 5286	4850 \pm 5617	2275 \pm 2142	0.056
Medications at discharge, n (%)				
Loop diuretics	358 (90.2)	299 (90.3)	59 (89.4)	0.821
Beta-blocking agents	225 (56.7)	182 (55.0)	43 (65.2)	0.137
ACE inhibitors	187 (47.1)	162 (48.9)	25 (37.9)	0.107
ARBs	171 (43.1)	134 (40.5)	37 (56.1)	0.051
Aldosterone antagonists	108 (27.2)	77 (23.3)	31 (47.0)	<0.001

BMI: body-mass index; NYHA: Basal New York Heart Association; HF: Heart Failure; LVEF: left-ventricle ejection fraction; BUN: blood urea nitrogen; eGFR: Estimated glomerular filtration rate; ACE: angiotensin-converting enzyme; ARBs: angiotensin receptor blockers.

class were associated with lower eGFR. Patients with worse renal function were more prone to have diabetes mellitus, high blood pressure, lower hemoglobin values, and higher natriuretic peptide concentration.

In the multivariate linear regression model, eGFR at admission remained independently and inversely associated with age, potassium concentration, previous history of hypertension, higher NYHA class and female sex. It remained directly associated with, mineralocorticoid receptor antagonists (MRA) prescription and higher hemoglobin levels (Table 2).

3.2. One-year follow-up after discharge results

After one year of follow up we have data of renal function of 397 patients. According to predefined criteria a decline in renal function was observed in 16.6% of them. A greater proportion of diabetics and a higher rate of prescription of MRA agents at discharge were found among patients that deteriorated renal function. Clinical features of this group are outlined in Table 3.

3.3. Mortality

All-cause mortality rate was 28.1%. The mortality rate increased linearly with creatinine and BUN concentrations and inversely with eGFR. The relationship for creatinine was: 17.6%, 25.5%, 26.4%, and 45.6% for quartiles 1, 2, 3, and 4 respectively ($p < 0.001$). For BUN was: 15.5%, 22.8%, 39.1%, and 49.1% for quartiles 1, 2, 3, and 4 respectively ($p < 0.001$). And for eGFR was: 50.9%, 31.0%, and 18.4% for eGFR < 30 , 30–60, and > 60 mL/min/1.73 m² respectively ($p < 0.001$). Fig. 1 shows the survival curves yielded by the different parameters used to evaluate renal function.

Cox regression analysis identified the following variables as predictor for increase in all-cause mortality: age, NYHA IV, and kidney dysfunction evaluated by eGFR. Creatinine and BUN concentrations did not reach statistical significance after multivariate analysis (Table 4).

4. Discussion

Our study draws three main conclusions. Firstly, variable degrees of renal dysfunction are frequent among patients admitted in hospital with acute decompensated HFPEF. Secondly, renal impairment in such patients is independently associated with an increase in mortality during follow-up; and finally we observed that the decline in renal function happens in almost 17% of patients and is associated with diabetes mellitus and the use of MRA.

The relationship between renal function and outcome in HF has been studied mainly in patients with left ventricular systolic dysfunction [7–15]. Our study focuses exclusively on patients with HFPEF and provides evidence that, as well as for HF and reduced ejection fraction (HFREF), renal impairment is meaningful in terms of mortality among such patients.

There are few studies that evaluate the effect of renal dysfunction in patients with HFPEF and most of them are retrospective and post-hoc analysis of clinical trials, where residual confounding cannot be excluded [20,25,26]. In a post-hoc analysis of the Digitalis Investigation Group trial, an impressive 38-month mortality risk in patients with HFPEF and chronic kidney disease was reported [20]. CHARM-Overall trial showed that impaired renal function was strongly associated with increased risk for all-cause death, cardiovascular death and HF hospitalizations in selected patients with preserved and reduced EF during a median follow-up of 34 months [25]. More recently the MAGGIC (Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure) investigators [26] used individual patient data from 25 prospective studies to stratify patients with HF by MDRD equations and examined survival across eGFR strata. The studies included predominantly patients with HFREF and a low percent of patients with HFPEF (23%). The MAGGIC investigators concluded that reduced eGFR was a stronger predictor of all-cause mortality in HFREF than in HFPEF.

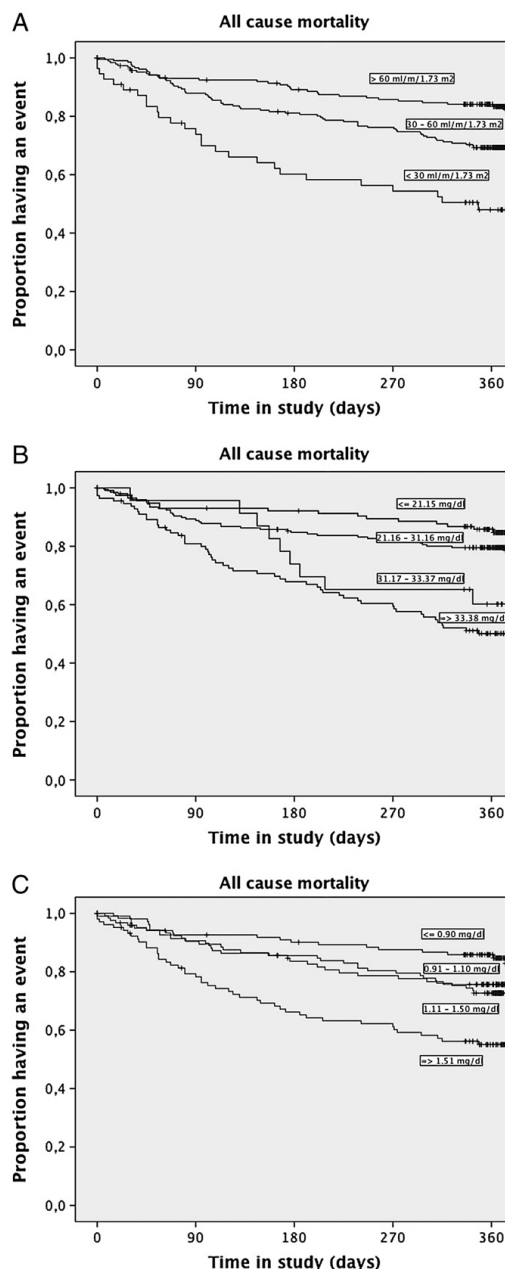


Fig. 1. Kaplan-Meier analysis of one-year mortality according to different parameters of assessment of renal function. A. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) (mL/min/1.73 m²); log-rank test: 30.6; $p < 0.01$. B. Blood urea nitrogen (BUN) quartiles; Log-rank test 41.11; $p < 0.01$. C. Creatinine quartiles; log-rank test: 25.34; $p < 0.01$.

The present study is a prospective cohort of an unselected population of patients with HFPEF, representative of clinical practice, rather than that included in clinical trials, and thus the results may have a high external

Table 4
Cox proportional hazards model: one-year mortality.

Variable	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Age	1.03 (1.00–1.06)	0.019	1.03 (1.01–1.06)	0.009
Sex, men	1.52 (0.94–2.45)	0.082	1.45 (0.97–2.16)	NS
Systolic blood pressure	0.99 (0.99–1.00)	0.541	–	–
Sodium < 135 mEq/L	1.39 (0.85–2.25)	0.181	–	–
Anemia	1.47 (0.91–2.37)	0.098	1.53 (0.96–2.44)	NS
NYHA II	1.14 (0.44–2.98)	0.777	–	–
NYHA III	1.88 (0.73–4.85)	0.190	–	–
NYHA IV	4.11 (1.37–12.33)	0.012	4.04 (1.38–11.87)	0.011
eGFR 30–60 mL/min/1.73 m ²	1.87 (1.05–4.29)	0.046	1.76 (1.08–2.89)	0.023
eGFR < 30 mL/min/1.73 m ²	2.65 (0.156–5.46)	0.038	2.97 (1.59–5.53)	0.001
<i>Creatinine</i>				
Quartile 2	1.08 (0.46–2.56)	0.850	–	–
Quartile 3	0.67 (0.22–1.97)	0.467	–	–
Quartile 4	1.32 (1.12–2.35)	0.048	1.09 (0.48–2.23)	NS
<i>BUN</i>				
Quartile 2	0.82 (0.39–1.72)	0.613	–	–
Quartile 3	1.43 (1.10–2.87)	0.050	1.42 (0.78–4.23)	NS
Quartile 4	1.79 (1.12–3.90)	0.023	1.23 (0.95–3.22)	NS

Anemia: hemoglobin <12 g/dL in women and <13 g/dL in men; NYHA: Basal New York Heart Association; eGFR: Estimated glomerular filtration rate; BUN: blood urea nitrogen

validity. To our knowledge there is only one other prospective study that evaluates renal function in HFPEF patients [27]. Rusinaru et al. showed the impact of renal function on the long-term prognosis in 358 patients with a first admission for HFPEF [27]. The authors reported that the presence of renal impairment (eGFR < 60 mL/min/1.73 m²) at the time of admission increases the risk of global mortality during follow-up. The cohort of patients was similar to ours, with a higher proportion of women and hypertensive heart disease as the most frequent etiology of HF. Mean baseline eGFR was also similar, but Rusinaru didn't report data of patients with eGFR < 30 mL/min/1.73 m² and they limited to compare outcomes between patients with eGFR of 60 mL/min/1.73 m² as a cutoff. In that point our study shows that 51% of patients with baseline eGFR < 30 mL/min/1.73 m² had died in the first year of follow-up after discharge. Patients in this group were older, had higher NYHA functional class, more advanced cardiovascular disease and lower hemoglobin values.

Although creatinine has low sensitivity, especially for mild degrees of renal dysfunction [28], it is still widely used as a single estimate of renal function in every-day clinical practice. Unfortunately, creatinine is influenced by factors such as gender, muscular mass, nutritional state, etc., which are particularly present in elderly people, when HF is more prevalent. To overcome some of these inadequacies, creatinine-based equations have been developed. However, since they are based on creatinine, they share some of its limitations and are not widely implemented outside the field of nephrology [29,30]. One of the most used formulae is the MDRD equation, which has been proven to be more reliable than creatinine to estimate glomerular filtration [31]. Both, high concentrations of plasma creatinine [7,12,13] and worsening eGFR [11,13] have demonstrated to negatively impact the prognosis of HF patients. In the setting of acute HFREF some studies have shown that plasma urea and BUN concentrations are better prognostic markers than plasma creatinine concentration, since they reflect neurohormonal activation, along with renal function [11,15]. A post hoc analysis from the ACTIV in CHF [15] study proved that patients hospitalization for acute decompensated heart failure and BUN concentration in the upper quartile (>40 mg/dL), experienced higher 60-day mortality than those in the lower quartiles. Nevertheless, neither plasma creatinine nor eGFR appeared to be predictors of outcomes once they were adjusted by other covariates. Other studies have obtained similar results, proving that higher quartiles of BUN concentrations were a stronger predictive factor than eGFR for mortality after 60 days [11].

Our study is the first to our knowledge that evaluates the role of BUN specifically in HFPEF patients. We evaluated renal function by

focusing on plasma creatinine, eGFR, and BUN concentrations. We found that plasma creatinine and BUN concentrations showed a positive, linear correlation while eGFR a negative correlation with one-year mortality. Higher quartiles of serum creatinine and BUN predicted mortality in univariate analysis but only eGFR remained significant after adjustment for covariates. Previous studies have evaluated prognostic impact of BUN in short term mortality of HFREF patients, so it is plausible that urea or BUN may perform better in a short-term follow-up, while eGFR is superior for longer periods of time. Nevertheless we need more studies that evaluate the role of BUN in HFPEF, particularly in the setting of long term.

Almost 17% of the subjects evaluated in our study showed worsening of renal function at one-year follow up after discharge. This group of patients had a higher frequency of diabetes mellitus and higher rate of prescription of MRA. Diabetes mellitus is the leading cause of end stage renal disease in western countries [32]. Unsurprisingly, there is an association between diabetes and greater degrees of renal decline over time. More intriguing is the relationship between renal impairment and MRA prescription, especially in patients with HFPEF in whom there is no clear guidelines for the use of such group of drugs. It is possible that the higher rate of prescription simply reflects more advanced heart disease. Additionally, a poor NYHA class was also associated with a higher mortality after multivariate analysis. It is also plausible that MRA had been used in our patients to achieve better control of fluid overload. Indeed, 21.8% of our patients with eGFR < 30 mL/min/1.73 m² were prescribed MRA. If this hypothesis were correct, it should be stressed that MRA prescriptions must be used cautiously in patients with eGFR below such level and patients should be followed more strictly.

Our study has several potential limitations. The present analysis does not represent the total of patients admitted for HF. We selected only patients with HFPEF, and patients who died during hospitalization were not included in the RICA Registry, which could underestimate the importance of renal dysfunction. Nevertheless, the identification of factors influencing renal impairment and the assessment of the long-term prognosis are not restrained by this last fact. Medical treatment was not optimal in this cohort of patients with HFPEF, reflecting the lack of accurate therapeutic guidelines in HFPEF. Finally, we do not have data on other renal dysfunction markers, such as albuminuria or cystatin C levels, which appear to be prognostically important in patients regardless of eGFR level; however, this mimics clinical practice in that the majority of patients with HF are managed without access to cystatin C levels.

In conclusion, a significant degree of renal dysfunction is common among HFPEF patients and is correlated with higher mortality rate, with eGFR as an independent predictor of all-cause mortality during one-year follow-up. Renal function worsens during follow-up in a proportion of patients, especially among diabetics and those taking MRA medications.

Learning points

- A significant degree of renal dysfunction is common among HFPEF patients.
- Impaired renal function is correlated with higher mortality rate.
- Decline in renal function during the first year of follow-up after admission for heart failure is associated with diabetes and MRA prescriptions.

Conflict of interest

The authors declare not to have any actual or potential conflict of interest including any financial, personal or other relationships with other people or organizations within three years of beginning the submitted work that could inappropriately influence, or be perceived to influence, the work entitled “Clinical Characteristics and Prognostic influence of Renal Dysfunction in Heart Failure Patients with Preserved Ejection Fraction,” and submitted for revision to European Journal of Internal Medicine.

Acknowledgments

We gratefully acknowledge all investigators who form part of the RICA Registry. We also acknowledge Dra. Elena Rivero Sanz for her contribution to the English translation of the manuscript. We would like to thank RICA's Registry Coordinating Center “S&H Medical Science Service” for their monitoring, logistics support, and administrative work. This work was supported by an educational unrestricted scholarship granted by Laboratorios Menarini.

Appendix A

RICA Registry members: Anarte L, Aramburu O, Arévalo JC, Arias-Jiménez JL, Armengou A, Bas-Sanchis F, Carrasco FJ, Carrera M, Casado J, Ceresuela LM, Cerqueiro JM, Chivite D, Conde A, Dávila MF, Díez-Manglano J, Epelde F, Formiga F, Guisado E, Grau-Amorós J, Oropesa R, Pérez-Bocanegra C, Pérez-Calvo JJ, Quesada MA, Manzano L, Montero M, Muela A, Murado I, Recio J, Roca B, Ruiz-Laiglesia F, Salamanca P, Tejeda MI, Trullàs JC, Sánchez C, Urrutia A.

References

- [1] Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009;119:1977–2016.
- [2] Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008;10:933–89.
- [3] Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004;25:1614–9.
- [4] Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction of the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539–50.
- [5] Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure. A report from the OPTIMIZE-HF registry. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:768–77.
- [6] Working Group on Heart Failure of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI). Heart failure in internal medicine services. *Med Clin (Barc)* 2002;118:605–10.
- [7] Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:681–9.
- [8] Metra M, Davison B, Bettari L, Sun H, Edwards C, Lazzarini V, et al. Is Worsening Renal Function an Ominous Prognostic Sign in Patients With Acute Heart Failure? The Role of Congestion and Its Interaction With Renal Function. *Circ Heart Fail* 2012;5:54–62.
- [9] De Silva R, Nikitin NP, Witte KK, Rigby AS, Goode K, Bhandari S, et al. Incidence of renal dysfunction over 6 months in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction: contributing factors and relationship to prognosis. *Eur Heart J* 2006;27:569–81.
- [10] McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004;109:1004–9.
- [11] Klein L, Massie BM, Leimberger JD, O'Connor CM, Pina IL, Adams Jr KF, et al. Admission or changes in renal function during hospitalization for worsening heart failure predict postdischarge survival: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF). *Circ Heart Fail* 2008;1:25–33.
- [12] Akhter MW, Aronson D, Bitar F, Khan S, Singh H, Singh RP, et al. Effect of elevated admission serum creatinine and its worsening on outcome in hospitalized patients with decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2004;94:957–60.
- [13] Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, Forman DE, Loh E, Massie BM, et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail* 2002;8:136–41.
- [14] Aronson D, Mittleman MA, Burger AJ. Elevated blood urea nitrogen level as a predictor of mortality in patients admitted for decompensated heart failure. *Am J Med* 2004;116:466–73.
- [15] Filippatos G, Rossi J, Lloyd-Jones D, Stough WG, Ouyang J, Shin DD, et al. Prognostic value of blood urea nitrogen in patients hospitalized with worsening heart failure: insights from the Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Chronic Heart Failure (ACTIV in CHF) Study. *J Card Fail* 2007;13:360–4.
- [16] Pérez-Calvo JJ, Montero-Pérez-Barquero M, Camafort-Babkowski M, Conthe-Gutiérrez P, Formiga F, Aramburu-Bodas O, et al. Influence of admission blood pressure on mortality in patients with acute decompensated heart failure. *QJM* 2011;104:325–33.
- [17] Trullàs JC, Formiga F, Montero M, Conde A, Casado J, Carrasco FJ, et al. Paradox of obesity in heart failure: results from the Spanish RICA Registry. *Med Clin (Barc)* 2011;137:671–7.
- [18] Remme WJ, Swedberg K. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task Force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001;22:1527–60.
- [19] Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359:2456–67.
- [20] Ahmed A, Rich MW, Sanders PW, Perry GJ, Bakris GL, Zile MR, et al. Chronic kidney disease associated mortality in diastolic versus systolic heart failure: a propensity matched study. *Am J Cardiol* 2007;99:393–8.
- [21] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:378–83.
- [22] Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. A simple index of independence useful in scoring improvement in the rehabilitation of the chronically ill. *Md State Med J* 1965;14:61–5.
- [23] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1–S266.
- [24] Weinfeld MS, Chertow GM, Stevenson LW. Aggravated renal dysfunction during intensive therapy for advanced chronic heart failure. *Am Heart J* 1999;138:285–90.
- [25] Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, Swedberg K, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Investigators. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006;113:671–8.
- [26] McAlister F, Ezekowitz J, Tarantini L, Squire I, Komajda M, Bayes-Genis A, et al. Renal dysfunction in patients with heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2012;5:309–14.
- [27] Rusinaru D, Buicu O, Houpe D, Trobouillot C. Renal function and long-term survival after hospital discharge in heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol* 2011;147:278–82.
- [28] Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis* 2003;41:269–78.
- [29] Lassus J, Harjola VP, Cystatin C: a step forward in assessing kidney function and cardiovascular risk. *Heart Fail Rev* 2012;17:251–61.
- [30] Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine

Author's personal copy

J. Casado et al. / *European Journal of Internal Medicine* 24 (2013) 677–683

683

- values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145:247–54.
- [31] Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006;354:2473–83.
- [32] Rychlik I, Miltenberger-Miltenyi Ritz E. The drama of the continuous increase in end-stage renal failure in patients with type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:6–10.

ORIGINAL PAPER

 THE INTERNATIONAL JOURNAL OF
CLINICAL PRACTICE

Prognostic value of glomerular filtration rate estimation equations in acute heart failure with preserved versus reduced ejection fraction

J. Casado Cerrada,¹ F. J. Carrasco Sánchez,² J. I. Pérez-Calvo,³ L. Manzano,⁴ F. Formiga,⁵
O. Aramburu Bodas,⁶ A. Conde,⁷ R. Quirós,⁸ C. Pérez Bocanegra,⁹ M. Montero-Pérez-Barquero,¹⁰
RICA Investigators*

SUMMARY

Aims: Renal function is an important prognostic factor in heart failure. The aim of this study was to compare the predictive value of estimated renal function calculated by the Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration equation (CKD-EPI) and the abbreviated Modification of Diet in Renal Disease (MDRD-4) equation for long-term all-cause mortality in patients admitted for acute decompensated heart failure (ADHF) with both preserved ejection fraction (HF-PEF) and reduced ejection fraction (HF-REF). **Methods and Results:** We evaluated patients included in the Spanish National Registry of Heart Failure (RICA). RICA is a multicentre, prospective, cohort study that included patients admitted to the Internal Medicine units with ADHF. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated with CKD-EPI and MDRD-4 equations. A total of 1805 patients admitted for ADHF were studied (52% women; median age 80 years, interquartile range 73.9–84.6 years); of these, 1044 (58%) had HF-PEF. eGFR values were lower with the CKD-EPI formula than with the MDRD-4 formula (51 ml/min/1.73 m² vs. 55.7 ml/min/1.73 m²; $p < 0.001$). The two formulas provided independent prognostic information over long-term follow-up, in both HF-PEF and HF-REF patients. However, in HF-PEF patients, CKD-EPI equation was associated with a significant improvement in reclassification analyses (net reclassification improvement 6.78%; $p = 0.009$). **Conclusions:** In this clinical cohort of ADHF patients, eGFR as calculated by both the CKD-EPI and the MDRD-4 formulas offered similar prognostic information, irrespective of ejection fraction status, but in HF-PEF patients specifically, the CKD-EPI formula seems to improve clinical risk stratification as compared with MDRD-4.

Introduction

Patients with acute decompensated heart failure (ADHF) frequently have renal failure (RF), which has been associated with higher morbidity and mortality (1,2).

Glomerular filtration rate (GFR) is the best overall index of kidney function. There are several methods for accurately calculating GFR (inulin, iothalamate or iohexol clearance), but these are complex and not feasible in all patients (3,4). Instead, in daily clinical practice, several formulas based on creatinine clearance are recommended for calculating estimated GFR (eGFR). The most commonly used creatinine-based formulas are the four-variable Modification of Diet in Renal Disease (MDRD-4) (5) and more recently

the Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration equation (CKD-EPI) (6).

Previous studies have evaluated those formulas in patients with chronic heart failure (HF), essentially in patients with HF and reduced ejection fraction (HF-REF) (7–9). Data suggest that, in this clinical scenario, the CKD-EPI equation is more precise than the MDRD-4 equation for estimating renal function and provides better risk stratification. Nevertheless, only limited data are available in ADHF, particularly in patients with HF and preserved ejection fraction (HF-PEF) (10).

Our objective was to compare the CKD-EPI equation with the MDRD method in the evaluation of renal function and the prediction of risk for all-cause mortality in a large cohort of patients

What's known

Renal failure has a high prevalence in patients with heart failure and is associated with higher mortality. Several formulas to estimate glomerular filtration rate in patients with chronic heart failure provides risk stratification. Only limited data are available in acute decompensated heart failure, particularly in patients with heart failure and preserved ejection fraction.

What's new

In this real-life cohort of acute decompensated heart failure patients, we found that using the CKD-EPI formula to estimate filtration rate instead of the MDRD-4 formula apparently increased the prevalence of renal failure. Both equations showed a strong relationship between mortality and estimated filtration rate in HF-PEF and HF-REF patients. However, in HF-PEF patients, the CKD-EPI formula predicted mortality more accurately than the MDRD-4 formula.

¹Internal Medicine Department, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, Spain

²Internal Medicine Department, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, Spain

³Internal Medicine Department, Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, Spain

⁴Heart Failure and Vascular Risk Unit, Department of Internal Medicine, University Hospital Ramón y Cajal, University of Alcalá, Madrid, Spain

⁵Geriatric Unit, Internal Medicine Service, IDIBELL, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

⁶Internal Medicine Department, Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, Sevilla, Spain

⁷Internal Medicine Department, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, Spain

⁸Internal Medicine Department, Hospital Costa del Sol, Marbella, Spain

⁹Internal Medicine Department, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona, Spain

¹⁰Internal Medicine Department, IMIBIC/Hospital Reina Sofía de Córdoba, University of Córdoba, Córdoba, Spain

Correspondence to:

Jesús Casado Cerrada, Internal Medicine Service, Hospital Universitario de Getafe, Carretera de Toledo Km 12,500, Getafe, Madrid 28905, Spain
Tel.: + 916833601
Fax: + 916833601
Email: jmanuel.casado@salud.madrid.org

Disclosures

None of the authors declare to have potential conflicts of interest.

*A full list of RICA investigators is provided in Appendix.

admitted for ADHF, both in HF-PEF and HF-REF patients.

Methods**Patients**

Patient data were collected from the Spanish National Registry of Heart Failure (RICA), supported by the Spanish Working Group of Heart Failure of the Spanish Society of Internal Medicine. RICA is a multicentre, prospective, cohort study, the characteristics of which have been described elsewhere (11,12). This registry includes data from 52 Spanish hospitals. The study complied with the principles outlined in the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Hospital Universitario 'Reina Sofía', Córdoba, Spain. All patients, consecutively admitted to the Internal Medicine units with ADHF and seen by physicians participating in the registry were included in the study. From March 2008 to September 2013, there were 1805 patients enrolled in RICA and had at least 1 year follow-up. In addition to giving their written informed consent, patients had to meet the following criteria: admission because of heart failure according to the criteria of the European Society of Cardiology (ESC) (13), presenting with either a first episode of heart failure or decompensation of already known, chronic heart failure. Exclusion criteria were heart failure because of pulmonary hypertension, unwillingness to participate in the study or death during the index admission. Follow-up consisted of two visits scheduled at 3 months and 1 year after discharge from the index admission. Death from all causes in the first year after index admission was considered a primary end-point.

Study variables

The registry included sociodemographic data, previous medical history, comorbidity (Charlson index) (14), baseline functional status for activities of daily living (Barthel index) (15), clinical data (blood pressure, heart rate, weight and height), laboratory evaluation, complications during hospitalisation and prescriptions at discharge. Heart failure severity was determined according to functional class [New York Heart Association (NYHA) scale], 2D echocardiography, chest X-ray and ECG. For this analysis, HF-PEF was defined as baseline left ventricular ejection fraction (LVEF) $\geq 50\%$, and HF as eGFR < 50 ml/min/m² and HF as eGFR < 50 ml/min/m². Basic biochemical variables obtained at the time of hospital admission included kidney function (defined in the study as baseline renal function), lipid and glucose profile, uric acid and natriuretic peptides. Anaemia

was defined using the World Health Organization criteria: haemoglobin < 12 g/dl in women and < 13 g/dl in men.

Assessment of renal function

The equations used for estimated renal function were (i) the abbreviated Modification of Diet in Renal Disease (MDRD-4) equation: $186.3 \times (\text{serum creatinine})^{-1.154} \times (\text{age})^{-0.203} \times (1.212 \text{ if black}) \times (0.742 \text{ if female})$; and (ii) the CKD-EPI equation: $141 \times \min(\text{serum creatinine}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(\text{serum creatinine}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{age}}$ ($\times 1.018$ if female) ($\times 1.159$ if black), where ' κ ' is 0.7 for female and 0.9 for male, ' α ' is -0.329 for female and -0.411 for male, ' \min ' is minimum serum creatinine/ κ or 1 and ' \max ' is maximum serum creatinine/ κ or 1. Patients were then stratified into three groups according to their eGFR values (ml/min/1.73 m²) based on the criteria of the National Kidney Foundation (16). Given the small number of patients, those with eGFR lower than 30 ml/min/1.73 m² (stages 4 and 5) were assessed together, as were those with eGFR greater than 60 ml/min/1.73 m² (stages 1 and 2) (17–19).

Statistical analysis

A descriptive analysis of the sample was conducted. Continuous variables were tested for a normal distribution with the Kolmogorov–Smirnov test. Normally distributed data are presented as mean \pm SD and non-normally distributed data as median with interquartile range. Categorical variables are expressed as percentages. Differences in baseline characteristics were compared with the use of χ^2 tests for categorical variables and ANOVA, and non-parametric tests of differences in median for quantitative variables.

To compare the different predictive values of eGFR equations, receiver operating characteristic curves (ROCs) and C-statistics were performed. For statistical comparison of ROCs and C-statistics, Hanley and McNeil tests were used.

Kaplan–Meier survival curves were created to observe prognostic differences in terms of mortality among groups. Univariate and multivariate analyses to evaluate hazard ratios (HR) between renal dysfunction and all-cause mortality were performed using Cox proportional hazards models. For multivariate analyses, we adjusted for covariates with p-values of < 0.10 in the univariate analysis and variables selected *a priori* considered to be of potential prognostic impact in this clinical scenario (age, sex, heart rate, ischaemic heart disease, NYHA functional class, history of diabetes, atrial fibrillation, left ventricular ejection fraction, sodium, haemoglobin, systolic blood pressure and beta-blocker treatment).

The improvement in predictive accuracy of using the CKD-EPI equations over the MDRD-4 equation was evaluated by calculating the net reclassification improvement (NRI), as described by Pencina et al. (20). This method assesses the net gain in re-evaluating the patients' risk prognosis because of addition of either of the estimators to the established risk factors, where risk prognosis is based on the calculated cumulative probability of mortality at a particular time point. For this purpose, a model of prediction with subgroups depending on survival quintiles was conducted.

Tests were two-tailed and p -values < 0.05 were considered as statistically significant. All statistical analyses were performed using SPSS statistical software packages (SPSS Inc, version 18.0; IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

Results

Baseline characteristics

A total of 1805 patients admitted for ADHF were studied (52% women; median age 80 years, interquartile range 73.9–84.6 years); of these, 1044 (58%) patients had HF-PEF and 761 (42%) HF-REF. Table 1 shows baseline clinical characteristics of both groups. HF-PEF patients were older than HF-REF patients (81 vs. 78 years; $p < 0.001$), most of them were women (62% vs. 38%; $p < 0.001$), and hypertension and atrial fibrillation were more prevalent (88% vs. 82%; $p = 0.001$ and 59% vs. 46%; $p < 0.001$, respectively). In contrast, patients with HF-REF had more ischaemic heart disease than HF-PEF patients (45% vs. 14%; $p < 0.001$), higher levels of natriuretic peptides (4770 vs. 2836 pg/ml; $p < 0.001$) and higher beta-blocker and aldosterone antagonist prescription at discharge (58% vs. 40%; $p < 0.001$ and 34% vs. 18%; $p < 0.001$, respectively). No differences in baseline renal function or mortality in the first year after discharge were observed between HF groups with PEF or REF.

When patients were stratified by eGFR, using the CKD-EPI formula, we found that those with eGFR < 30 ml/min/1.73 m² were older than those with eGFR > 60 ml/min/1.73 m² (83 vs. 78 years; $p < 0.001$, in HF-PEF and 81 vs. 75 years; $p < 0.001$, in HF-REF), with a higher prevalence of women (68% vs. 53%; $p < 0.001$, in HF-PEF and 46% vs. 34%; $p < 0.001$, in HF-REF), worse NYHA functional class (7.6% vs. 3.3% NYHA IV; $p = 0.047$, in HF-PEF and 9% vs. 1%; $p = 0.001$, in HF-REF), higher levels of natriuretic peptides (6856 vs. 2250 pg/ml; $p < 0.001$, in HF-PEF and 9402 vs. 3165 pg/ml; $p < 0.001$, in HF-REF), and a higher comorbidity burden (diabetes: 56% vs. 36%,

$p < 0.001$ and 57% vs. 42%, $p = 0.028$; hypertension: 92% vs. 83%, $p = 0.003$ and 92% vs. 72%, $p < 0.001$; anaemia: 73% vs. 45%, $p < 0.001$ and 77% vs. 40%, $p < 0.001$; in HF-PEF and HF-REF, respectively). Patients with worse renal function also had lower prescriptions of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) and angiotensin II receptor blockers (ARB) agents (57% vs. 66%, $p = 0.037$ in HF-PEF and 51% vs. 70%, $p = 0.002$ in HF-REF) at discharge and higher mortality in the first year of follow-up (34% vs. 14%, $p < 0.001$ in HF-PEF and 39% vs. 16%, $p < 0.001$ in HF-REF).

Comparison of eGFR distribution and correlation using the MDRD-4 and CKD-EPI formulas

As detailed in Table 2, eGFR values were lower with the CKD-EPI formula than with the MDRD-4 formula. Using the CKD-EPI equation, apparently more patients had RF, defined as eGFR < 60 ml/min/1.73 m², than using MDRD-4 formula, both in HF-PEF and HF-REF patients. The distribution of eGFR was similar in patients with HF-PEF and HF-REF (Figure 1).

We found a good correlation between both formulas using scatterplot ($r^2 = 0.939$). Differences between equations increased with rising eGFR. Similar results were obtained when patients were stratified by LVEF status ($r^2 = 0.936$ in HF-PEF and 0.930 in HF-REF) (data not shown).

Prediction, discrimination and reclassification of eGFR

As detailed in Table 3 and Figure 2, the area under the ROC curve and C-statistics results of eGFR values for all-cause mortality were better when calculated using the CKD-EPI equation, in both HF-PEF and HF-REF. However, differences were not statistically significant, so both equations demonstrated a similar prognostic accuracy for all-cause mortality in the first year of follow-up after discharge.

In multivariate Cox regression analysis, both eGFR by CKD-EPI (HR: 0.981 and 0.984 in HF-PEF and HF-REF, respectively, $p < 0.001$) and MDRD-4 (HR: 0.986 and 0.988 in HF-PEF and HF-REF, respectively, $p < 0.001$) equations were independent predictors of mortality. When eGFR was entered as a categorical variable in the Cox analysis, the association between renal dysfunction and mortality increased sequentially as eGFR declined, both in HF-PEF and HF-REF patients (Table 4).

Kaplan–Meier long-term survival curves using both formulas were similar for HF-PEF and HF-REF patients and showed highly significant predictive prognostic values (log-rank test, $p < 0.001$; Figure 3).

Table 1 Baseline clinical characteristics of patients, stratified by left ventricular ejection fraction

	Global cohort	HF-PEF	HF-REF	p-value
<i>N</i>	1805	1044 (57.83)	761 (42.17)	
Age, years	80.2 (73.9–84.6)	81.0 (75.0–85.2)	78.7 (71.8–83.9)	< 0.001
Female sex	947 (52.4%)	656 (62.8%)	291 (38.2%)	< 0.001
Systolic blood pressure, mmHg	137 (120–157)	140 (120–160)	134 (115–152)	0.002
Diastolic blood pressure, mmHg	74 (65–87)	74 (65–87)	75 (64–87)	0.788
Heart rate	85 (72–100)	84 (71–100)	85 (74–101)	0.366
BMI, kg/m ²	28.0 (24.8–32.0)	28.9 (25.3–32.9)	27.0 (24.1–30.4)	< 0.001
NYHA class				
NYHA I	144 (8.1%)	84 (8.3%)	60 (8.0%)	0.861
NYHA II	895 (50.7%)	525 (51.8%)	370 (49.3%)	0.312
NYHA III	653 (37.0%)	360 (35.5%)	293 (39.0%)	0.133
NYHA IV	70 (3.9%)	43 (4.2%)	27 (3.6%)	0.539
Aetiology of heart failure				
Ischaemic	498 (27.5%)	154 (14.7%)	344 (45.2%)	< 0.001
Hypertensive	665 (36.8%)	509 (48.7%)	156 (20.4%)	< 0.001
Valvular	343 (19.0%)	233 (22.3%)	110 (14.4%)	< 0.001
Other	299 (16.5%)	148 (14.1%)	151 (19.8%)	0.002
Comorbidities				
Diabetes	820 (45.4%)	459 (43.9%)	361 (47.3%)	0.151
Hypertension	1544 (85.5%)	918 (87.9%)	626 (82.2%)	0.001
Anaemia	980 (54.2%)	574 (54.9%)	406 (53.3%)	0.503
Atrial fibrillation	972 (53.8%)	622 (59.5%)	350 (45.9%)	< 0.001
COPD	479 (26.5%)	268 (25.6%)	211 (27.7%)	0.332
LVEF	53 (38–62)	60 (55–67)	35 (29–40)	< 0.001
Laboratory findings				
Haemoglobin	12.1 (10.8–13.5)	12.0 (10.7–13.3)	12.3 (10.9–13.8)	0.005
Creatinine	1.2 (0.9–1.6)	1.1 (0.9–1.5)	1.2 (1.0–1.6)	0.107
Potassium	4.3 (4.0–4.7)	4.3 (4.0–4.7)	4.3 (3.9–4.7)	0.981
Uric acid	7.6 (6.1–9.4)	7.5 (6.1–9.3)	7.8 (6.0–9.6)	0.367
Sodium	139.0 (136.0–142.0)	140.0 (137.0–142.0)	139.0 (136.0–142.0)	0.105
BUN	59.0 (44.0–83.5)	59.0 (44.0–85.0)	59.0 (44.0–83.0)	0.939
NT-ProBNP	3434.5 (1600.0–8052.0)	2836.5 (1390.0–6923.0)	4770.0 (2596.0–10453.6)	< 0.001
MDRD-4	55.7 (39.4–72.4)	55.2 (38.1–72.1)	55.9 (40.8–72.5)	0.724
CKD-EPI	51.0 (36.2–67.8)	50.8 (34.5–67.7)	51.5 (37.3–68.2)	0.741
Medication at discharge				
Loop diuretics	1410 (78.1%)	814 (77.9%)	596 (78.3%)	0.908
Beta-blocking agents	871 (48.2%)	425 (40.7%)	446 (58.6%)	< 0.001
ACEIs/ARBs	1183 (65.5%)	682 (65.3%)	501 (65.8%)	0.841
Aldosterone antagonists	449 (24.8%)	190 (18.1%)	259 (34.0%)	< 0.001
All-cause mortality in the first year of follow-up	429 (23.7%)	237 (22.7%)	192 (25.2%)	0.218

Data are presented as median (interquartile range) or *n* (%). p-value represents differences between HF-PEF and HF-REF. HF-PEF, heart failure with preserved ejection fraction; HF-REF, heart failure with reduced ejection fraction; BMI, body-mass index; NYHA, baseline New York Heart Association class; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; LVEF, left ventricular ejection fraction; BUN, blood urea nitrogen; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; ACEIs, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin II receptor blockers.

Finally, as detailed in Table 5, CKD-EPI equation did not improve predictive accuracy compared with the MDRD-4 formula in the overall patient cohort. However, the percentage of events correctly reclassified with the CKD-EPI formula in the

subgroup of HF-PEF patients was higher (NRI = 6.78%; *p* = 0.009). The reclassification between CKD-EPI and MDRD equations for measuring eGFR in patients with HF-PEF is shown in Table 6.

	eGFR (ml/min/1.73 m ²)		p
	CKD-EPI	MDRD-4	
Overall cohort, ml/min/1.73 m ²	51.0	55.7	< 0.001
HF-PEF, ml/min/1.73 m ²	50.8	55.2	< 0.001
HF-REF, ml/min/1.73 m ²	51.5	55.9	< 0.001
eGFR < 60 ml/min/1.73 m²			
Overall cohort, %	65.5	58.4	< 0.001
HF-PEF, %	65.5	60.1	< 0.001
HF-REF, %	63.9	57	< 0.001

CKD-EPI, Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration Group; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HF-PEF, heart failure with preserved ejection fraction; HF-REF, heart failure with reduced ejection fraction; MDRD-4, modification of diet in renal disease.

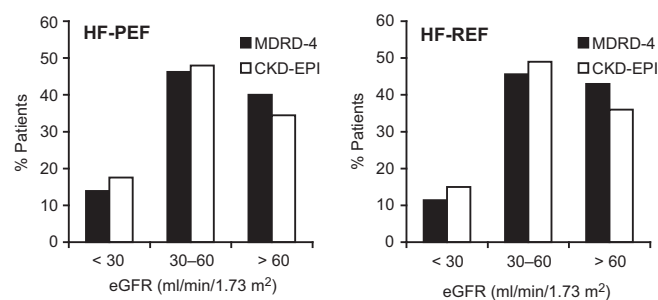


Figure 1 Comparison of eGFR distributions using the MDRD-4 and CKD-EPI formulas in patients with HF-PEF and HF-REF. CKD-EPI, Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration Group; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HF-PEF, heart failure with preserved ejection fraction; HF-REF, heart failure with reduced ejection fraction; MDRD-4, modification of diet in renal disease

	Overall cohort C-statistic (95% CI)	HF-PEF C-statistic (95% CI)	HF-REF C-statistic (95% CI)
MDRD-4	0.625 (0.593–0.657)	0.635 (0.591–0.679)	0.620 (0.570–0.669)
CKD-EPI	0.634 (0.603–0.666)	0.644 (0.600–0.687)	0.629 (0.580–0.678)
p-value	0.067	0.107	0.090

CKD-EPI, Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration Group; CI, confidence interval; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HF-PEF, heart failure with preserved ejection fraction; HF-REF, heart failure with reduced ejection fraction; MDRD-4, Modification of Diet in Renal Disease.

Discussion

In this real-life cohort of ADHF patients, we found a similar prevalence of RF in HF patients than previous studies (7–9). Using the CKD-EPI formula to calculate eGFR instead of the MDRD-4 formula, increased the apparent prevalence of RF. CKD-EPI

and MDRD-4 equations showed a strong relationship between mortality and eGFR in HF-PEF and HF-REF patients. However, in HF-PEF patients, we found that the CKD-EPI formula predicted mortality more accurately than the MDRD-4 formula, particularly as reflected in the percentage of correctly reclassified events.

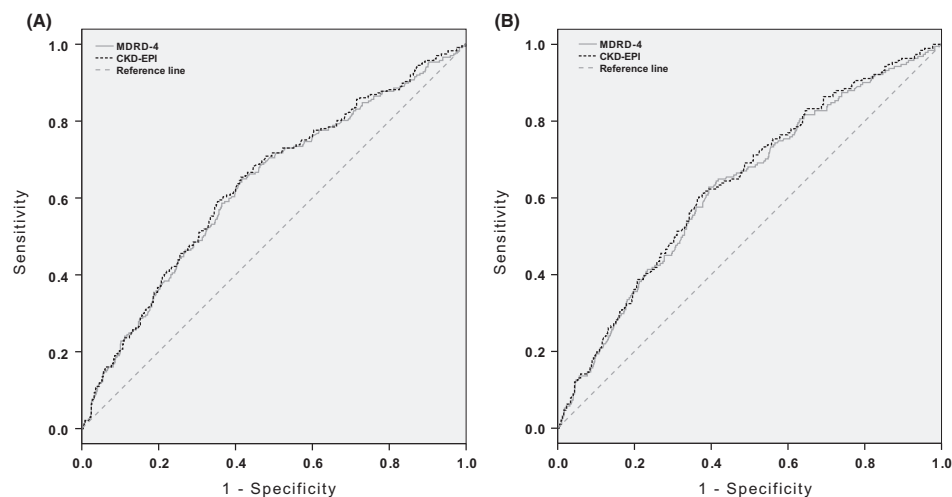


Figure 2 Areas under the receiver operating characteristic curves calculated for eGFR and all-cause mortality in HF-PEF and HF-REF patients. CKD-EPI, Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration Group; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HF-PEF, heart failure with preserved ejection fraction; HF-REF, heart failure with reduced ejection fraction; MDRD-4, modification of diet in renal disease

Table 4 Cox regression risk analysis for prediction of all-cause mortality at 1 year in HF-PEF and HF-REF patients				
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	> 60	30–60	< 30	p
Overall cohort				
MDRD-4 HR (95% CI)	Reference	1.55 (1.23–1.94)	2.31 (1.71–3.10)	< 0.001
CKD-EPI HR (95% CI)	Reference	1.58 (1.24–2.01)	2.34 (1.75–3.01)	< 0.001
HF-PEF patients				
MDRD-4 HR (95% CI)	Reference	1.67 (1.22–2.28)	2.85 (1.94–4.21)	< 0.001
CKD-EPI HR (95% CI)	Reference	1.65 (1.19–2.30)	2.60 (1.77–3.82)	< 0.001
HF-REF patients				
MDRD-4 HR (95% CI)	Reference	1.49 (1.12–2.87)	1.79 (1.12–2.87)	0.022
CKD-EPI HR (95% CI)	Reference	1.56 (1.09–2.23)	2.15 (1.37–3.37)	0.003

CI, confidence interval; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration Group; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HF-PEF, heart failure with preserved ejection fraction; HF-REF, heart failure with reduced ejection fraction; HR, hazard ratio; MDRD-4, modification of diet in renal disease. Adjusted for age, sex, heart rate, ischaemic aetiology, NYHA functional class, diabetes mellitus, atrial fibrillation, left ventricular ejection fraction, sodium, haemoglobin, systolic blood pressure and beta-blocker treatment.

Baseline clinical characteristics differences between HF-PEF and HF-REF patients

Clinical differences between HF-PEF and HF-REF patients are similar to prior studies (older patients, higher prevalence of women and hypertensive heart disease, and lower natriuretic peptides levels in HF-PEF patients). A lower prescription of guideline-recommended evidence-based HF-REF therapies (beta-blockers and aldosterone antagonists) was also reported for HF-PEF patients (21,22).

Relevance of RF in patients with HF-PEF

The available evidence on the frequency and association of RF and mortality in patients with HF-PEF and patients with HF-REF has been recently evaluated in the MAGGIC study (Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure). This study analysed data from patients included in 25 clinical trials; patients were stratified by eGFR, and the authors evaluated mortality differences according to different renal function categories, in both HF-PEF and HF-REF patients (7). The authors concluded that RF was

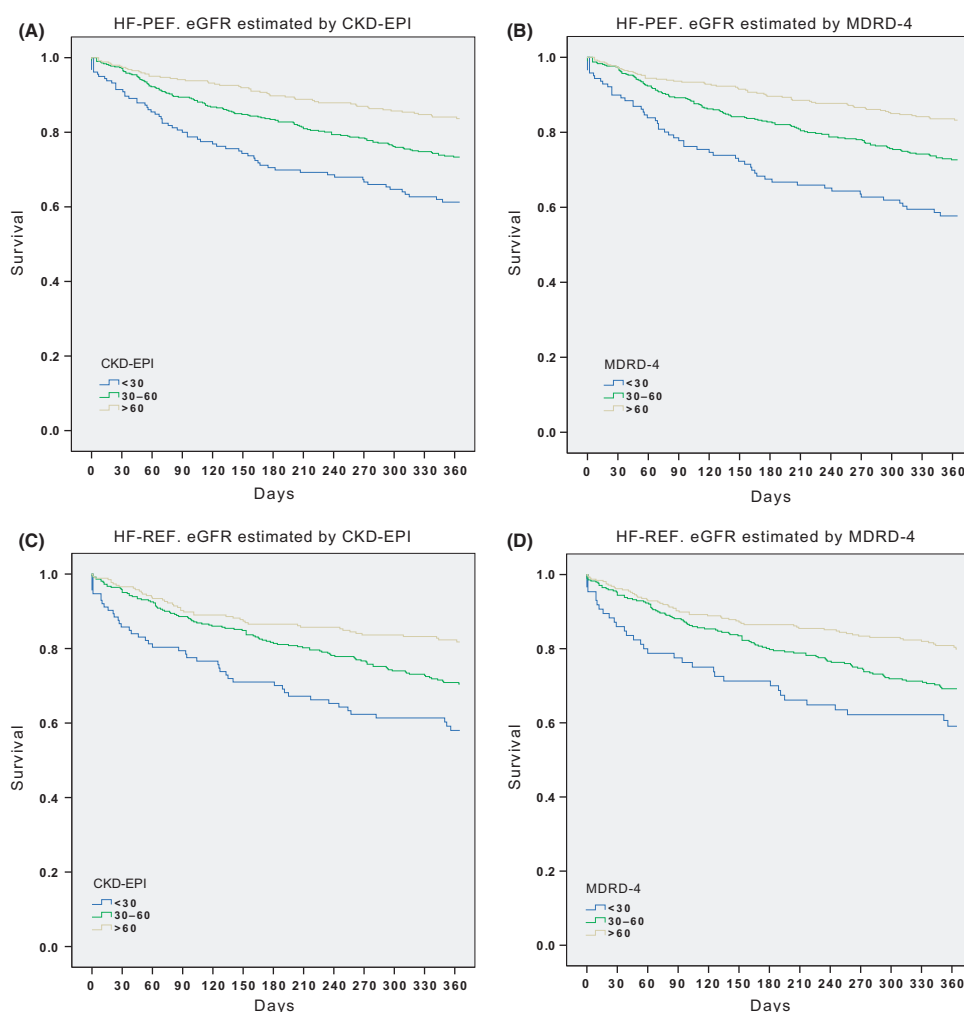


Figure 3 Kaplan-Meier survival curves for all-cause mortality at 1 year. Log-rank $p < 0.001$. CKD-EPI, Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration Group; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HF-PEF, heart failure with preserved ejection fraction; HF-REF, heart failure with reduced ejection fraction; MDRD-4, modification of diet in renal disease

Table 5 Net Reclassification Improvement for predicting all-cause mortality at 1 year

CKD-EPI vs. MDRD-4	NRI	p-value	No events correctly reclassified	Events correctly reclassified
Overall cohort	-1.65%	0.353	-1.65%	0.00%
HF-PEF patients	6.78%	0.009	1.67%	5.11%
HF-REF patients	-4.42%	0.166	-2.33%	-2.09%

CKD-EPI, Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration Group; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HF-PEF, heart failure with preserved ejection fraction; HF-REF, heart failure with reduced ejection fraction; MDRD-4, Modification of Diet in Renal Disease; NRI, Net Reclassification Improvement.

Table 6 Reclassification table CKD-EPI vs. MDRD-4 in HF-PEF patients

eGFR by MDRD-4 Equation						Total
Q1	Q2	Q3	Q4	Q5		
eGFR by CKD Equation						
Patients without events						
Q1	141	15	1	0	0	157
Q2	13	146	15	8	0	182
Q3	0	18	129	10	2	159
Q4	0	0	7	118	5	130
Q5	0	0	0	5	144	149
Total	154	179	152	141	151	777
Patients with events						
Q1	31	1	0	0	0	32
Q2	2	27	1	1	0	31
Q3	0	9	28	3	0	40
Q4	0	0	3	31	2	36
Q5	0	0	0	6	90	96
Total	33	37	32	41	92	235

Net reclassification improvement of patients with or without events. A prediction model with subgroups depending on survival quintiles was conducted. In the event group, 20 (8.5%) patients were correctly reclassified as at higher risk for events (grey) and 8 (3.4%) patients incorrectly moved downward (black) when using CKD-EPI formula. In the event-free group, 56 (7.2%) patients were reclassified in a desirable direction (grey) and 43 (5.5%) patients incorrectly moved upward with a higher risk (black).

a stronger predictor of mortality in HF-REF patients than in HF-PEF patients [HR 2.91 (2.37–3.57) in HF-REF vs. HR 1.27 (0.89–1.81) in HF-PEF, when CKD-EPI was < 30 ml/min/1.73 m²]. However, it should be pointed out that the studies included in this meta-analysis evaluated patients with different clinical characteristics than those included in RICA registry. Mean age was 68 years, 23% had diabetes, 41% had hypertension and 43% had anaemia. Only patients with stable ambulatory chronic heart failure were included and only 23% of them had HF-PEF. In contrast, patients included in RICA registry were older (median age 80 years) and had a higher comorbidity burden (45% had diabetes, 86% had hypertension and 54% had anaemia). In addition, patients included in the RICA registry had ADHF and 57.8% had HF-PEF. In contrast to the MAGGIC results, we found that RF was an independent risk factor for mortality not only in HF-REF patients but also in HF-PEF patients (HR 2.15; $p = 0.003$ in HF-REF and HR 2.60; $p < 0.001$ in HF-PEF, when CKD-EPI was < 30 ml/min/1.73 m²).

This study was based on a large prospective cohort of non-selected patients admitted for ADHF, representative of daily clinical practice. The relationship between mortality and RF in acute decompensated HF-PEF patients included in the RICA registry has been previously reported (19), coinciding with the findings of Rusinaru et al. (23). In

these previous studies, only HF-PEF patients were analysed.

Comparison between eGFR formulas in heart failure patients

In this study, we found that the CKD-EPI formula identifies more patients with impaired renal function and increases the prevalence of RF (eGFR < 60 ml/min/1.73 m²) in both patients with HF-PEF and patients with HF-REF. Using the CKD-EPI formula, 65.5% and 63.9% HF-PEF and HF-REF patients, respectively, had RF, compared with the 60.1% and 57% patients using the MDRD-4 formula, although in our study, we cannot assure the real prevalence of RF, because no 'gold standard' study of GFR, such as an isotopic measurement, has been performed. Nevertheless, previous published studies that compared eGFR equations in HF patients had the same limitation (7–9). Our findings are consistent with those of previous studies in outpatients with chronic heart failure (7,8). In contrast, other studies conducted in healthier and younger patient populations suggested a higher prevalence of RF using the MDRD-4 formula compared with the CKD-EPI formula (6,9,24,25). The influence of ageing on the prevalence of RF using different formulas of eGFR is reported in the 'Nijmegen Biomedical Study', which found that the CKD-EPI formula provided lower values of eGFR than the MDRD formula in older

subjects (26). Similar results have been published in patients with type 2 diabetes mellitus (27,28). Accordingly, our findings can be explained by the characteristics of the RICA study population, which has a median age of 80 years and a 45% prevalence of diabetes mellitus.

Earlier studies compared different formulas of eGFR as predictors of risk for adverse outcomes in stable chronic HF-REF outpatients (7–9). Zamora et al. evaluated the prognostic value of CKD-EPI, MDRD-4 and Cockcroft-Gault formulas in a cohort of outpatients with chronic HF-REF. They found that the Cockcroft-Gault equation was the most accurate for predicting death and that the prognostic accuracy of the CKD-EPI formula is similar to that of the MDRD-4 formula (8). In contrast, other studies with similar cohorts of patients found that the CKD-EPI formula was superior to the MDRD-4 formula in the prediction of overall mortality (7,9). However, only limited data in ADHF are available. A report has been published recently that compares the CKD-EPI (with the addition of cystatin C values) equations with the MDRD-4 formula as predictors of risk for adverse outcomes in ADHF (10). The study population consisted of 526 hospitalised patients with ADHF and similar baseline clinical characteristics to the patients reported in our study (median age 76 years, high prevalence of female sex and 73% with LVEF > 50%). The data analysis was not stratified by HF-PEF and HF-REF. They concluded that CKD-EPI formulas with cystatin C were superior to the CKD-EPI formula without cystatin C and to the MDRD-4 equation, but no differences were observed in prognostic accuracy between CKD-EPI without cystatin C and the MDRD-4 equation. Similarly, this study, performed in a large hospitalised cohort of patients with ADHF, shows no differences in the prognostic values between CKD-EPI and MDRD-4 formulas in the overall cohort. However, in HF-PEF patients, we found that the CKD-EPI equation predicts clinical risk more accurately than the MDRD-4 formula, which appeared to be the result mostly of an increased percentage of correctly reclassified events.

After reclassification and estimation of NRI, we were able to correctly classify more HF-PEF patients with an improvement of 6.7%. However, when we studied patients with HF-REF, the model did not reach statistical significance. We do not have a clear explanation for the observed differences in the prognostic ability of the CKD-EPI equation in HF-PEF patients. A plausible explanation is that HF-PEF patients are older, with a higher comorbidity burden and probably impaired haemodynamics and renal perfusion than HF-REF patients. In this scenario, those patients could have worse tolerance to slight

changes in GFR, which can be better evaluated by CKD-EPI than MDRD-4. Renal dysfunction could also be speculated to be more relevant in the progression of HF-PEF than HF-REF.

To our knowledge, no prior studies have specifically analysed the prognostic value of eGFR formulas in patients with acute decompensated HF-PEF.

Study limitations

Although the study reports on a large, well-categorised cohort of patients with ADHF, there are some limitations. The main limitation of the study is that we only compare two formulas of eGFR (CKD-EPI and MDRD-4), and no 'gold standard' study of GFR, such as an isotopic measurement, has been performed. So, we cannot argue about precision or accuracy of both equations, and we just compared the eGFR distribution and the correlation that those formulas have in the estimation of the GFR. Indeed, we did not compare the efficacy of the two eGFR equations with respect to the actual filtration rate. Our objective was to assess the prognostic values of the mostly used formulas in clinical practice in HF patients.

The RICA registry does not include patients who died during the index hospitalisation, which could lead to an underestimation of the importance of renal dysfunction in this setting. Nevertheless, this does not rule out assessment of the long-term prognosis of renal dysfunction. We have not evaluated other equations for estimating renal function, such as the creatinine clearance estimated by the Cockcroft–Gault equation, because it is currently rarely used in clinical practice and is no longer recommended in guideline drafts (KDIGO Evaluation and Management of CKD draft) (29). The equations that we have evaluated have several limitations, CKD-EPI and MDRD-4 have not been completely validated in the ADHF setting. In this sense, it remains unknown whether their prognostic advantage may be linked to a better estimation of kidney function. As with all formulas based on serum creatinine, these formulas are subject to the same bias as creatinine values, especially in overweight and underweight patients in whom muscle mass can influence the serum creatinine level. Finally, no data are available on other renal dysfunction markers, such as cystatin C levels, which appear to have prognostic significance in patients regardless of eGFR level; however, our study represents standard clinical practice in which most patients are managed without access to cystatin C levels.

In conclusion, on the basis of our findings, renal function represents an important variable in the prognostic evaluation of patients with ADHF, regardless of ejection fraction status. The observed reclassification improvement of CKD-EPI equation over the

MDRD-4 equation may result in improved risk stratification of HF-PEF patients in clinical practice without any additional cost or risks. Thus, we believe that CKD-EPI should be the preferred method for creatinine-based GFR estimation in HF patients with preserved ejection fraction.

The complex relationship between renal function and acute decompensation of HF in patients with PEF has not yet been studied in depth. Hence, it would be desirable to increase efforts in the study of HF-PEF, a condition which constitutes a major growing public health problem.

Acknowledgements

We gratefully acknowledge all investigators who form part of the RICA Registry. We thank RICA's Registry Coordinating Center "S&H Medical Science Service"

for their quality control data, logistic support and administrative work, and Prof. Salvador Ortiz, Universidad Autónoma de Madrid and Statistical Advisor S&H Medical Science Service for the statistical analysis of the data presented in this paper.

Author contributions

Jesús Casado Cerrada, MD: concept/design, data analysis/interpretation, data collection, drafting article. Francisco Javier Carrasco Sánchez MD, PhD: data analysis/interpretation, data collection, drafting article. Juan Ignacio Pérez-Calvo MD, PhD; Luis Manzano MD, PhD; Francesc Formiga MD, PhD; Oscar Aramburu Bodas MD, PhD; A. Conde MD, PhD; Raúl Quirós MD, PhD; Carmen Pérez Bocanegra MD, PhD; Manuel Montero-Pérez-Barquero: data collection, critical revision of article.

References

- Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006; **113**: 671–8.
- Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH et al.; APPROACH Investigators. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004;**44**:1587–92.
- Perrone RD, Steinman TI, Beck GJ et al. Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of 125I-iothalamate, 169Yb-DTPA, 99mTc-DTPA, and inulin. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis* 1990; **16**: 224–35.
- Donker AJ, van Dirhem GK, Sluiter WJ, Beekhuis H. A radioisotope method for simultaneous determination of the glomerular filtration rate and the effective renal plasma flow. *Neth J Med* 1977; **20**: 97–103.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999; **130**: 461–70.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al.; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009; **150**: 604–12.
- McAlister F, Ezekowitz J, Tarantini L et al.; Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) Investigators. Renal Dysfunction in Patients With Heart Failure With Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. Impact of the New Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration Group Formula. *Circ Heart Fail* 2012; **5**: 309–14.
- Zamora E, Lupón J, Vila J et al. Estimated Glomerular Filtration Rate and Prognosis in Heart Failure
- Value of the Modification of Diet in Renal Disease Study-4, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, and Cockcroft-Gault Formulas. *J Am Coll Cardiol* 2012; **59**: 1709–15.
- Plischke M, Neuhold S, Kohl M et al. Renal function in heart failure: a disparity between estimating function and predicting mortality risk. *Eur J Heart Fail* 2013; **15**: 763–70.
- Manzano-Fernández S, Flores-Blanco PJ, Pérez-Calvo JI, Ruiz-Ruiz FJ, Carrasco-Sánchez FJ, Morales-Rull JL. Comparison of risk prediction with the CKD-EPI and MDRD equations in acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2013; **19**: 583–91.
- Pérez-Calvo JI, Montero-Pérez-Barquero M, Camafort-Babkowski M et al.; RICA Investigators. Influence of admission blood pressure on mortality in patients with acute decompensated heart failure. *QJM* 2011; **104**: 325–33.
- Trullas JC, Formiga F, Montero M et al. Paradox of obesity in heart failure: results from the Spanish RICA Registry. *Med Clin (Barc)* 2011; **137**: 671–7.
- Remme WJ, Swedberg K. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task Force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; **22**: 1527–60.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; **40**: 378–83.
- Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. A simple index of independence useful in scoring improvement in the rehabilitation of the chronically ill. *Md State Med J* 1965; **14**: 61–5.
- National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; **39**(Suppl. 1): S1–266.
- Blair JE, Pang PS, Schrier RW et al.; EVEREST Investigators. Changes in renal function during hospitalization and soon after discharge in patients admitted for worsening heart failure in the placebo Group of the EVEREST trial. *Eur Heart J* 2011; **32**: 2563–72.
- Grigorian Shamagian L, Varela Román A, Pedreira Pérez M, Gómez Otero I, Virgós Lamela A, González-Juanatey JR. Renal failure is an independent predictor of mortality in hospitalized heart failure patients and is associated with a worse cardiovascular risk profile. *Rev Esp Cardiol* 2006; **59**: 99–108.
- Casado J, Montero M, Formiga F et al.; RICA Investigators. Clinical characteristics and prognostic influence of renal dysfunction in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Eur J Intern Med* 2013; **24**: 677–83.
- Pencina MJ, D'Agostino RB, D'Agostino RB Jr, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008; **27**: 157–72.
- Quiroz R, Doros G, Shaw P, Liang CS, Gauthier DF, Sam F. Comparison of characteristics and outcomes of patients with heart failure preserved ejection fraction versus reduced left ventricular ejection fraction in an urban cohort. *Am J Cardiol* 2014; **113**: 691–6.
- Ather S, Chan W, Bozkurt B et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012; **59**: 998–1005.
- Rusinaru D, Buiciuc O, Houpe D, Trobouilloy C. Renal function and long-term survival after hospital discharge in heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol* 2011; **147**: 278–82.

- 24 White SL, Polkinghorne KR, Atkins RC, Chadban SJ. Comparison of the prevalence and mortality risk of CKD in Australia using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study GFR estimating equations: the AusDiab (Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle) Study. *Am J Kidney Dis* 2010; **55**: 660–70.
- 25 Stevens LA, Li S, Kurella Tamura L et al. Comparison of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equations: risk factors for and complications of CKD and mortality in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis* 2011; **57**: S9–16.
- 26 van den Brand JA, van Boekel GA, Willems HL, Kiemeny LA, den Heijer M, Wetzels JF. Introduction of the CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate in a Caucasian population. *Nephrol Dial Transplant* 2011; **26**: 3176–81.
- 27 Rognant N, Lemoine S, Laville M, Hadj-Aissa A, Dubourg L. Performance of the chronic kidney disease epidemiology collaboration equation to estimate glomerular filtration rate in diabetic patients. *Diabetes Care* 2011; **34**: 1320–2.
- 28 Silveiro SP, Araujo GN, Ferreira MN, Souza FD, Yamaguchi HM, Camargo EG. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation pronouncedly underestimates glomerular filtration rate in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; **34**: 2353–5.
- 29 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2012; **2013**: 1–150.

Appendix

RICA Registry members

Anarte L, Aramburu O, Arévalo-Lorido JC, Bas F, Carrasco FJ, Carrera M, Casado J, Cerqueiro JM, Conde A, Dávila MF, Díez-Manglano J, Epelde F, Formiga F, Gallego J, González-Franco A, Guisado ME, Herrero A, López-Castellanos G, Manzano L, Montero-Pérez-Barquero M, Murado I, Oropesa R, Pérez-Bocanegra C, Pérez-Calvo JI, Quesada MA, Quirós R, Ruiz-Laiglesia F, Ruiz-Ortega R, Salamanca P, Sánchez-Martel M, Satué JA, Suárez I, Trullàs JC.

Paper received October 2014, accepted December 2014